

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tadalafilo.

Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene 92 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Comprimidos naranja pálido-amarillo, con forma de almendra y llevan grabado “C 2 ½” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

4.2 Posología y forma de administración

Administración por vía oral. CIALIS está disponible en comprimidos recubiertos de 2,5; 5; 10 y 20 mg.

Uso en varones adultos

En general, la dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual, con o sin alimentos.

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

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

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

En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento a demanda y que prevean un uso frecuente de Cialis (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Uso en varones ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

Uso en varones con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2.).

Uso en varones con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver sección 5.2.).

Uso en varones diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, CIALIS está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo CIALIS, en varones con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

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

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

CIALIS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

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

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con CIALIS, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Se han notificado alteraciones visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la utilización de CIALIS y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con CIALIS y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

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

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

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

En pacientes que están tomando alfa₍₁₎ bloqueantes, tales como doxazosina, la administración concomitante de CIALIS puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa bloqueantes.

Debe tenerse precaución cuando se prescriba CIALIS a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea, aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/ó 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22% en la C_{max} . La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4).

Por consiguiente, la incidencia de efectos adversos relacionados en la sección 4.8 podría verse aumentada.

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

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

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingüal en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS (2,5-20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea

imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de CIALIS. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

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

En sujetos a los que se administró de forma concomitante tadalafilo (20 mg) y doxazosina (8 mg diarios), un bloqueante del receptor alfa (1) adrenérgico, se produjo un aumento del efecto hipotensor de doxazosina. Este efecto seguía presente a las 12 horas después de la dosis y, en general, había desaparecido a las 24 horas. El número de sujetos con disminuciones de la presión sanguínea en bipedestación, potencialmente significativas desde un punto de vista clínico, fue superior para la combinación. Algunos sujetos experimentaron mareos pero no se notificó ningún caso de síncope. No se han estudiado dosis menores de doxazosina. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa bloqueantes. En un ensayo en 18 voluntarios sanos, tadalafilo (10 y 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre los cambios de presión sanguínea inducidos por tamsulosina, un agente bloqueante selectivo de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. Se desconoce si esto es extrapolable a otros agentes bloqueantes de los receptores alfa (1A) adrenérgicos.

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

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

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

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

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición a tadalafilo en embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 10 mg y 20 mg a demanda. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cefalea y dispepsia.

Reacciones adversas:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Tabla 1			
<i>Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	12,3	1,8
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	4,3	3,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8
Trastornos vasculares	Rubor	4,1	1,6

Reacciones adversas poco frecuentes fueron edema parpebral, sensación descrita como dolor de ojos e hiperemia conjuntival.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 2,5 mg y 5 mg en régimen de administración diaria. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dispepsia, dolor de espalda, mialgia, rubor y congestión nasal.

Tabla 2			
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 2,5 mg-5 mg (%) N=500	Placebo (%) N=248
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	1,8	0
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	4,0	1,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	3,0	1,2
	Mialgia	2,2	1,2
Trastornos vasculares	Rubor	2,0	0,8

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

Después de la comercialización, se han notificado reacciones adversas en pacientes que toman tadalafilo. Éstas incluyen:

<p>Trastornos cardiacos⁽¹⁾ <i>Poco frecuentes:</i> Palpitaciones y taquicardia. <i>Raras:</i> Infarto de miocardio. <i>Frecuencia no conocida:</i> Angina de pecho inestable y arritmia ventricular.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Cefalea. <i>Frecuentes:</i> Mareo. <i>Raras:</i> Síncope, migraña, ataques isquémicos transitorios⁽¹⁾, accidente cerebrovascular⁽¹⁾.</p>
<p>Trastornos oculares <i>Poco frecuentes:</i> Visión borrosa. <i>Raras:</i> Defectos del campo de visión. <i>Frecuencia no conocida:</i> Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) y obstrucción vascular retiniana.</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Poco frecuentes:</i> Epistaxis.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> Enfermedad por reflujo gastroesofágico.</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Rash, urticaria e hiperhidrosis (sudoración). <i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome de Stevens-Johnson and dermatitis exfoliativa</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Poco frecuentes:</i> Hipotensión (comunicada mas frecuentemente cuando se administra tadalafilo a pacientes que ya están tomando antihipertensivos) e hipertensión.</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Poco frecuentes:</i> Dolor torácico⁽¹⁾. <i>Raras:</i> Edema facial. <i>Frecuencia no conocida:</i> Muerte cardiaca súbita⁽¹⁾</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Poco frecuentes:</i> Reacciones de hipersensibilidad.</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama <i>Raras:</i> Erección prolongada. <i>Frecuencia no conocida:</i> Priapismo.</p>

⁽¹⁾La mayoría de los pacientes en los que se observaron estas reacciones adversas tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE.

Tadalafilo es un inhibidor reversible, y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de

sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es un enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es un enzima implicado en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, un enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

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

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

La administración diaria de dosis de 2,5, 5 y 10 mg de tadalafilo ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con CIALIS 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de

coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

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

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada. En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Metabolismo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13,000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

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

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg-20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
lactosa monohidrato,
croscarmelosa de sodio,
hidroxipropilcelulosa,
celulosa microcristalina,
laurilsulfato de sodio,
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:
lactosa monohidrato,
hipromelosa,
triacetina,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro amarillo (E172),
óxido de hierro rojo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/PE/PCTFE en envases con 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 de Noviembre de 2002.

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 5 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de tadalafilo.

Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene 127 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Comprimidos amarillo pálido, con forma de almendra y llevan grabado 'C 5' en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

4.2 Posología y forma de administración

Administración por vía oral. CIALIS está disponible en comprimidos recubiertos de 2,5; 5; 10 y 20 mg.

Uso en varones adultos

En general, la dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual, con o sin alimentos.

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

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

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

En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento a demanda y que prevean un uso frecuente de Cialis (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Uso en varones ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

Uso en varones con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2.).

Uso en varones con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver sección 5.2.).

Uso en varones diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, CIALIS está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo CIALIS, en varones con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

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

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

CIALIS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

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

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con CIALIS, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Se han notificado alteraciones visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la utilización de CIALIS y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con CIALIS y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

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

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

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

En pacientes que están tomando alfa₍₁₎ bloqueantes, tales como doxazosina, la administración concomitante de CIALIS puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa bloqueantes.

Debe tenerse precaución cuando se prescriba CIALIS a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea, aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/ó 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22 % en la C_{max} . La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección 4.4).

Por consiguiente, la incidencia de efectos adversos relacionados en la sección 4.8. podría verse aumentada.

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

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

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingüal en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS (2,5-20 mg) y presenten una

situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 horas desde la última dosis de CIALIS. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

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

En sujetos que a los que se administró de forma concomitante tadalafilo (20 mg) y doxazosina (8 mg diarios), un bloqueante del receptor alfa (1) adrenérgico, se produjo un aumento del efecto hipotensor de doxazosina. Este efecto seguía presente a las 12 horas después de la dosis y, en general, había desaparecido en general a las 24 horas. El número de sujetos con disminuciones de la presión sanguínea en bipedestación, potencialmente significativas desde un punto de vista clínico, fue superior para la combinación. Algunos sujetos experimentaron mareos pero no se notificó ningún caso de síncope. No se han estudiado dosis menores de doxazosina. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa bloqueantes. En un ensayo sencillo en 18 voluntarios sanos, tadalafilo (10 y 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre los cambios de presión sanguínea inducidos por tamsulosina, un agente bloqueante selectivo de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. Se desconoce si esto es extrapolable a otros agentes bloqueantes de los receptores alfa (1A) adrenérgicos.

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

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

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

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

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición a tadalafilo en embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las Tabla 1 recoge las reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 10 mg y 20 mg a demanda. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cefalea y dispepsia.

Reacciones adversas:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Tabla 1			
<i>Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	12,3	1,8
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	4,3	3,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8
Trastornos vasculares	Rubor	4,1	1,6

Reacciones adversas poco frecuentes fueron edema parpebral, sensación descrita como dolor de ojos e hiperemia conjuntival.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 2,5 mg y 5 mg en régimen de administración diaria. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron dispepsia, dolor de espalda, mialgia, rubor y congestión nasal.

Tabla 2			
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 2,5 mg-5 mg (%) N=500	Placebo (%) N=248
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	1,8	0
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	4,0	1,6
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	3,0	1,2
	Mialgia	2,2	1,2
Trastornos vasculares	Rubor	2,0	0,8

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

Después de la comercialización, se han notificado reacciones adversas en pacientes que toman tadalafilo. Éstas incluyen:

<p>Trastornos cardiacos⁽¹⁾ <i>Poco frecuentes:</i> Palpitaciones y taquicardia. <i>Raras:</i> Infarto de miocardio. <i>Frecuencia no conocida:</i> Angina de pecho inestable y arritmia ventricular.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Cefalea. <i>Frecuentes:</i> Mareo. <i>Raras:</i> Síncope, migraña, ataques isquémicos transitorios⁽¹⁾, accidente cerebrovascular⁽¹⁾.</p>
<p>Trastornos oculares <i>Poco frecuentes:</i> Visión borrosa. <i>Raras:</i> Defectos del campo de visión. <i>Frecuencia no conocida:</i> Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) y obstrucción vascular retiniana.</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Poco frecuentes:</i> Epistaxis.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> Enfermedad por reflujo gastroesofágico.</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Rash, urticaria e hiperhidrosis (sudoración). <i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome de Stevens-Johnson and dermatitis exfoliativa</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Poco frecuentes:</i> Hipotensión (comunicada mas frecuentemente cuando se administra tadalafilo a pacientes que ya están tomando antihipertensivos) e hipertensión.</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Poco frecuentes:</i> Dolor torácico⁽¹⁾. <i>Raras:</i> Edema facial. <i>Frecuencia no conocida:</i> Muerte cardiaca súbita⁽¹⁾</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Poco frecuentes:</i> Reacciones de hipersensibilidad.</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama <i>Raras:</i> Erección prolongada. <i>Frecuencia no conocida:</i> Priapismo.</p>

⁽¹⁾La mayoría de los pacientes en los que se observaron estas reacciones adversas tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE.

Tadalafilo es un inhibidor reversible, y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de

sangre a los tejidos del pene, produciendo por tanto una erección. Tadalafilo no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es un enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es un enzima implicado en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, un enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

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

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

La administración diaria de dosis de 2,5, 5 y 10 mg de tadalafilo ha sido evaluada en 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con CIALIS 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con CIALIS 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo.

En un ensayo de 12 semanas de duración que incluyó 186 pacientes (142 tratados con tadalafilo y 44 con placebo) con disfunción eréctil causada por lesión en la médula espinal, tadalafilo mejoró significativamente la función eréctil, alcanzando un porcentaje medio por paciente de tentativas de

coito satisfactorias de un 48 % en los pacientes tratados con tadalafilo 10 mg ó 20 mg (dosis flexible, a demanda) en comparación con un 17 % en los pacientes del grupo placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

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

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada. En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Metabolismo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13,000 veces menos selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

Eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

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

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg-20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg. No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

lactosa monohidrato,
croscarmelosa de sodio,
hidroxipropilcelulosa,
celulosa microcristalina,
laurilsulfato de sodio,
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:

lactosa monohidrato,
hipromelosa,
triacetina,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro amarillo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/PE/PCTFE en envases con 14 ó 28 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/007-008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 de Noviembre de 2002.

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 10 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de tadalafilo.

Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene 179 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Comprimidos amarillo pálido con forma de almendra y llevan grabado “C 10” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

4.2 Posología y forma de administración

Administración por vía oral. CIALIS está disponible en comprimidos recubiertos de 2,5; 5; 10 y 20 mg.

Uso en varones adultos

En general, la dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual, con o sin alimentos.

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

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

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

En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento a demanda y que prevean un uso frecuente de Cialis (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Uso en varones ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

Uso en varones con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2.).

Uso en varones con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver sección 5.2.).

Uso en varones diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, CIALIS está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo CIALIS, en varones con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

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

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

CIALIS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1.) que potencia así el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3.).

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con CIALIS, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Se han notificado alteraciones visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la utilización de CIALIS y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con CIALIS y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar de dosis únicas de CIALIS a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse CIALIS en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

En pacientes que están tomando alfa₁-bloqueantes, tales como doxazosina, la administración concomitante de CIALIS puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa bloqueantes.

Debe tenerse precaución cuando se prescriba CIALIS a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea, aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22% en la C_{max} . La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de efectos adversos relacionados en la sección 4.8. podría verse aumentada.

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

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

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5,10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingüal en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS (2,5 mg-5 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 hs desde la última dosis de CIALIS. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los agentes antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la

angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo con ninguna de estas clases (se utilizó la dosis de 10 mg excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg). En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes – ver más abajo-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

En sujetos a los que se administró de forma concomitante tadalafilo (20 mg) y doxazosina (8 mg diarios), un bloqueante del receptor alfa (1) adrenérgico, se produjo un aumento del efecto hipotensor de doxazosina. Este efecto seguía presente a las 12 horas después de la dosis y, en general, había desaparecido a las 24 horas. El número de sujetos con disminuciones de la presión sanguínea en bipedestación, potencialmente significativas desde un punto de vista clínico, fue superior para la combinación. Algunos sujetos experimentaron mareos pero no se notificó ningún caso de síncope. No se han estudiado dosis menores de doxazosina. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa-bloqueantes. En un ensayo en 18 voluntarios sanos, tadalafilo (10 y 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre los cambios de presión sanguínea inducido por tamsulosina, un agente bloqueante selectivo de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. Se desconoce si esto es extrapolable a otros agentes bloqueantes de los receptores alfa (1A) adrenérgicos.

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

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

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

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

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición a tadalafilo en embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 10 mg y 20 mg a demanda. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cefalea y dispepsia.

Reacciones adversas:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Tabla 1			
<i>Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	12,3	1,8
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	4,3	3,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8
Trastornos vasculares	Rubor	4,1	1,6

Reacciones adversas poco frecuentes fueron edema parpebral, sensación descrita como dolor de ojos e hiperemia conjuntival.

Después de la comercialización, se han notificado reacciones adversas en pacientes que toman tadalafilo. Éstas incluyen:

<p>Trastornos cardiacos⁽¹⁾ <i>Poco frecuentes:</i> Palpitaciones y taquicardia. <i>Raras:</i> Infarto de miocardio. <i>Frecuencia no conocida:</i> Angina de pecho inestable y arritmia ventricular.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Cefalea. <i>Frecuentes:</i> Mareo. <i>Raras:</i> Síncope, migraña, ataques isquémicos transitorios⁽¹⁾, accidente cerebrovascular⁽¹⁾.</p>
<p>Trastornos oculares <i>Poco frecuentes:</i> Visión borrosa. <i>Raras:</i> Defectos del campo de visión. <i>Frecuencia no conocida:</i> Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) y obstrucción vascular retiniana.</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Poco frecuentes:</i> Epistaxis.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> Enfermedad por reflujo gastroesofágico.</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Rash, urticaria e hiperhidrosis (sudoración). <i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome de Stevens-Johnson and dermatitis exfoliativa</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Poco frecuentes:</i> Hipotensión (comunicada mas frecuentemente cuando se administra tadalafilo a pacientes que ya están tomando antihipertensivos) e hipertensión.</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Poco frecuentes:</i> Dolor torácico⁽¹⁾. <i>Raras:</i> Edema facial. <i>Frecuencia no conocida:</i> Muerte cardiaca súbita⁽¹⁾</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Poco frecuentes:</i> Reacciones de hipersensibilidad.</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama <i>Raras:</i> Erección prolongada. <i>Frecuencia no conocida:</i> Priapismo.</p>

⁽¹⁾La mayoría de los pacientes en los que se observaron estas reacciones adversas tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE.

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es un enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es un enzima implicado en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, un enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

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

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

Se ha evaluado tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población en general con disfunción eréctil, el 81 % de los pacientes informó que CIALIS había mejorado sus erecciones en comparación con un 35% con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban CIALIS (86 %, 83 % y 72 % para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45%, 42% y 19% respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales, el 75 % de las tentativas de coito fueron satisfactorias en los pacientes tratados con CIALIS en comparación con un 32% con placebo.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafil se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafil después de la administración oral.

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

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

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafil (5 mg-20 mg), la exposición a tadalafil (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafil.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafil (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse

CIALIS en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa del cociente beneficio/riesgo. No se dispone de datos acerca de la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
lactosa monohidrato,
croscarmelosa de sodio,
hidroxipropilcelulosa,
celulosa microcristalina,
laurilsulfato de sodio,
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:
lactosa monohidrato,
hipromelosa,
triacetina,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro amarillo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.6 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/polietileno/PCTFE en envases con 4 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, Nl-3991 RA, Houten, Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 Noviembre de 2002

Fecha de la última revisión:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 20 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

Excipientes: Cada comprimido recubierto contiene 245 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Comprimidos amarillos con forma de almendra y llevan grabado 'C 20' en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que tadalafilo sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

4.2 Posología y forma de administración

Administración por vía oral. CIALIS está disponible en comprimidos recubiertos de 2,5; 5; 10 y 20 mg.

Uso en varones adultos

En general, la dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual, con o sin alimentos.

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

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

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

En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento a demanda y que prevean un uso frecuente de Cialis (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Uso en varones ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

Uso en varones con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2.).

Uso en varones con insuficiencia hepática

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado el régimen de administración diaria en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver sección 5.2.).

Uso en varones diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Uso en niños y adolescentes

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Durante los ensayos clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc). Por ello, CIALIS está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).

No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo CIALIS, en varones con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

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

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

CIALIS está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea (ver sección 5.1) que potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con CIALIS, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

Se han notificado alteraciones visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la utilización de CIALIS y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe interrumpir el tratamiento con CIALIS y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar de dosis únicas de CIALIS a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse CIALIS en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

En pacientes que están tomando alfa₁-bloqueantes, tales como doxazosina, la administración concomitante de CIALIS puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa-bloqueantes.

Debe tenerse precaución cuando se prescriba CIALIS a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea, aumenta la exposición a tadalafilo (AUC) (ver sección 4.5).

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se realizaron con 10 mg y/o 20 mg de tadalafilo como se indica a continuación. Respecto a aquellos estudios de interacción en los que sólo se emplearon 10 mg de tadalafilo, no se pueden excluir completamente interacciones clínicamente relevantes con dosis superiores.

Efectos de otros fármacos sobre tadalafilo

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Cuando se administraron 200 mg diarios de ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, la exposición (AUC) a tadalafilo 10 mg se duplicó y la C_{max} aumentó en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Cuando se administraron 400 mg diarios de Ketoconazol se produjo un aumento de cuatro veces en la exposición (AUC) a tadalafilo 20 mg, y de un 22% en la C_{max} . La administración de un inhibidor de la proteasa como ritonavir (200 mg dos veces al día), que inhibe las isoformas CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max} . Aunque no se han estudiado interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa como saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, la incidencia de efectos adversos relacionados en la sección 4.8. podría verse aumentada.

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

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

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

En ensayos clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3.). En función de los resultados de un ensayo clínico, a en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingüal en diferentes momentos, esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. De esta manera, en aquellos pacientes que estén utilizando cualquiera de las dosis de CIALIS (2,5-20 mg) y presenten una situación clínica que suponga un riesgo para la vida en la que, a juicio del facultativo sea imprescindible el uso de nitratos, la administración de éstos no debe producirse hasta pasadas 48 hs desde la última dosis de CIALIS. En tales circunstancias, sólo deben administrarse nitratos bajo supervisión médica y con una monitorización hemodinámica adecuada.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los agentes antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los

canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo con ninguna de estas clases (se utilizó la dosis de 10 mg excepto para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipino en los que se utilizó la dosis de 20 mg). En otro estudio de farmacología clínica, se estudió tadalafilo (20 mg) en combinación con hasta cuatro clases de antihipertensivos. En sujetos que tomaban varios antihipertensivos las variaciones ambulatorias de la presión sanguínea parecían estar relacionadas con el grado de control de la presión sanguínea. Así, en los sujetos del estudio con la presión sanguínea bien controlada, la reducción de la misma fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En los sujetos del estudio con la presión sanguínea sin controlar, la reducción fue mayor, aunque ésta no se asoció con síntomas de hipotensión en la mayoría de los sujetos. En pacientes que reciban medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que (excepto con los alfa-bloqueantes – ver más abajo-) es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica. El análisis de los datos de los ensayos clínicos fase 3 mostró que no existían diferencias en cuanto a reacciones adversas en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. A pesar ello, se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre la posible disminución de la presión sanguínea que puede aparecer cuando estén siendo tratados con medicamentos antihipertensivos.

En sujetos a los que se administró de forma concomitante tadalafilo (20 mg) y doxazosina (8 mg diarios), un bloqueante del receptor alfa (1) adrenérgico, se produjo un aumento del efecto hipotensor de doxazosina. Este efecto seguía presente a las 12 horas después de la dosis y, en general, había desaparecido a las 24 horas. El número de sujetos con disminuciones de la presión sanguínea en bipedestación, potencialmente significativas desde un punto de vista clínico, fue superior para la combinación. Algunos sujetos experimentaron mareos pero no se notificó ningún caso de síncope. No se han estudiado dosis menores de doxazosina. Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y alfa-bloqueantes. En un ensayo sencillo en 18 voluntarios sanos, tadalafilo (10 y 20 mg) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre los cambios de presión sanguínea inducidos por tamsulosina, un agente bloqueante selectivo de los receptores alfa (1A) adrenérgicos. Se desconoce si esto es extrapolable a otros agentes bloqueantes de los receptores alfa (1A) adrenérgicos.

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

Se ha observado que tadalafilo produce un aumento en la biodisponibilidad del etinilestradiol oral; un incremento similar debe esperarse con la administración oral de terbutalina, aunque las consecuencias clínicas son inciertas.

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

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

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

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

No se dispone de datos clínicos acerca de la exposición a tadalafilo en embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La Tabla 1 recoge las reacciones adversas que ocurrieron en los ensayos clínicos fase 3 controlados con placebo llevados a cabo en pacientes tratados con CIALIS 10 mg y 20 mg a demanda. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron cefalea y dispepsia.

Reacciones adversas:

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Tabla 1			
<i>Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	12,3	1,8
<i>Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)</i>			
Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	CIALIS 10 mg-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	4,3	3,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8
Trastornos vasculares	Rubor	4,1	1,6

Reacciones adversas poco frecuentes fueron edema parpebral, sensación descrita como dolor de ojos e hiperemia conjuntival.

Después de la comercialización, se han notificado en reacciones adversas en pacientes que toman tadalafilo. Éstas incluyen:

<p>Trastornos cardiacos⁽¹⁾ <i>Poco frecuentes:</i> Palpitaciones y taquicardia. <i>Raras:</i> Infarto de miocardio. <i>Frecuencia no conocida:</i> Angina de pecho inestable y arritmia ventricular.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes:</i> Cefalea. <i>Frecuentes:</i> Mareo. <i>Raras:</i> Síncope, migraña, ataques isquémicos transitorios⁽¹⁾, accidente cerebrovascular⁽¹⁾.</p>
<p>Trastornos oculares <i>Poco frecuentes:</i> Visión borrosa. <i>Raras:</i> Defectos del campo de visión. <i>Frecuencia no conocida:</i> Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) y obstrucción vascular retiniana.</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Poco frecuentes:</i> Epistaxis.</p>
<p>Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes:</i> Dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> Enfermedad por reflujo gastroesofágico.</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Poco frecuentes:</i> Rash, urticaria e hiperhidrosis (sudoración). <i>Frecuencia no conocida:</i> Síndrome de Stevens-Johnson and dermatitis exfoliativa</p>
<p>Trastornos vasculares <i>Poco frecuentes:</i> Hipotensión (comunicada mas frecuentemente cuando se administra tadalafilo a pacientes que ya están tomando antihipertensivos) e hipertensión.</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Poco frecuentes:</i> Dolor torácico⁽¹⁾. <i>Raras:</i> Edema facial. <i>Frecuencia no conocida:</i> Muerte cardiaca súbita⁽¹⁾</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Poco frecuentes:</i> Reacciones de hipersensibilidad.</p>
<p>Trastornos del aparato reproductor y de la mama <i>Raras:</i> Erección prolongada. <i>Frecuencia no conocida:</i> Priapismo.</p>

⁽¹⁾La mayoría de los pacientes en los que se observaron estas reacciones adversas tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE.

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es un enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. La selectividad de tadalafilo para la PDE5 es más de 10.000 veces mayor que para la PDE1, la PDE2, y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. La selectividad de tadalafilo es más de 10.000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la PDE3 es un enzima implicado en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE6, un enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más selectivo para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10.

Se realizaron tres ensayos clínicos en 1054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil y en la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS mostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

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

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

Se ha evaluado tadalafilo a dosis de 2 a 100 mg en 16 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 3.250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave), etiologías, edades (rango 21-86 años) y razas. La mayoría de los pacientes notificaron disfunción eréctil de al menos un año de duración. En estudios principales de eficacia en una población en general con disfunción eréctil, el 81 % de los pacientes informó que CIALIS había mejorado sus erecciones en comparación con un 35% con placebo. También pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de gravedad notificaron mejoría de sus erecciones mientras usaban CIALIS (86 %, 83 % y 72 % para disfunción eréctil leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con 45%, 42% y 19% respectivamente con placebo). En los estudios de eficacia principales, el 75 % de las tentativas de coito fueron satisfactorias en los pacientes tratados con CIALIS en comparación con un 32% con placebo.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo medio de 2 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral.

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

Distribución

El volumen medio de distribución es aproximadamente 63 l, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada. En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005 % de la dosis administrada.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

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

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

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

Insuficiencia renal

En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg-20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), la exposición (AUC) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue hasta un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Insuficiencia hepática

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse CIALIS en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación

beneficio/riesgo. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con diabetes

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor del AUC en individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg.

No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
lactosa monohidrato,
croscarmelosa de sodio,
hidroxipropilcelulosa,
celulosa microcristalina,
laurilsulfato de sodio,
estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:
lactosa monohidrato,
hipromelosa,
triacetina,
dióxido de titanio (E171),
óxido de hierro amarillo (E172),
talco.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC/polietileno/PCTFE en envases con 2, 4, 8 ó 12 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NI-3991 RA, Houten, Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/002-005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12 de Noviembre de 2002.

Fecha de la última revisión:

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Eli Lilly and Company Ltd, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA, Reino Unido.
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

• OTRAS CONDICIONES

Sistema de farmacovigilancia:

El titular de la autorización de comercialización debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como está descrito en la versión 1 presentada en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, está establecido y puesto en funcionamiento antes y mientras que el producto esté en el mercado.

Plan de gestión de riesgos:

El titular de la autorización de comercialización se compromete a llevar a cabo los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión 1 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentada en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier otra actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

Según la directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado debe ser enviado junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se deberá enviar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda tener impacto en la Especificación de Seguridad, en el Plan de Farmacovigilancia o en las actividades de minimización de riesgos actuales.
- Dentro de los 60 días posteriores a haber alcanzado un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A solicitud de la EMEA.

IPS

El Titular de la Autorización de Comercialización continuará enviando anualmente los IPS salvo que el CHMP especifique algo distinto.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

|

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 2,5 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

Para mayor información consultar el prospecto..

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración diaria por vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Cómo tomar CIALIS en régimen de administración diaria:

1. Comience tomando el comprimido del blíster que corresponde con el día que empieza a utilizar CIALIS.
 2. Tome CIALIS con agua todos los días aproximadamente a la misma hora, con o sin comida.
 3. El uso diario de CIALIS le permite obtener una erección, siempre que exista estimulación sexual, en cualquier momento durante las 24 horas del día. Usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.
- Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.
 - El consumo de alcohol puede afectar su capacidad para tener una erección de modo que si está tomando CIALIS evite el consumo excesivo de alcohol.
 - No debe tomar CIALIS más de una vez al día. Consulte con su médico si toma más del que debiera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

cialis 2,5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 5 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para administración diaria por vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Cómo tomar CIALIS en régimen de administración diaria:

1. Comience tomando el comprimido del blíster que corresponde con el día que empieza a utilizar CIALIS.
 2. Tome CIALIS con agua todos los días aproximadamente a la misma hora, con o sin comida.
 3. El uso diario de CIALIS le permite obtener una erección, siempre que exista estimulación sexual, en cualquier momento durante las 24 horas del día. Usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.
- Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. En caso de duda consulte a su médico o farmacéutico.
 - El consumo de alcohol puede afectar su capacidad para tener una erección de modo que si está tomando CIALIS evite el consumo excesivo de alcohol
 - No debe tomar CIALIS más de una vez al día. Consulte con su médico si toma más del que debiera.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 25 C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/007-008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote. {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

cialis 5 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 10 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

lactosa monohidrato

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

cialis 10 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 20 mg comprimidos recubiertos con película
tadalafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2 comprimidos recubiertos con película
4 comprimidos recubiertos con película
8 comprimidos recubiertos con película
12 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/237/002-005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

cialis 20 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 2,5 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot. {número}

5. OTROS

LUN, MAR, MIE, JUE, VIE, SAB, DOM

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CIALIS 5 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot. {número}

5. OTROS

LUN, MAR, MIE, JUE, VIE, SAB, DOM

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

CIALIS 10 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot. {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

CIALIS 20 mg comprimidos
tadalafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot. {número}

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

CIALIS 2,5 mg comprimidos recubiertos con película tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CIALIS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CIALIS
3. Cómo tomar CIALIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CIALIS
6. Información adicional

1. QUÉ ES CIALIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria.

CIALIS pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual CIALIS actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. CIALIS no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Es importante señalar que CIALIS sólo actúa si se produce una estimulación sexual, tal y como lo haría si no estuviera tomando ninguna medicación para la disfunción eréctil.

2. ANTES DE TOMAR CIALIS

No tome CIALIS

- si es alérgico (hipersensible) a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de CIALIS,
- si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este grupo de medicamentos (“nitratos”) se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o “dolor de pecho”). CIALIS puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico,
- si padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido recientemente un ataque cardíaco,
- si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular,
- si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada,

- si ha presentado anteriormente pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita algunas veces como “infarto del ojo”.

Tenga especial cuidado con CIALIS

Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.

A continuación se citan algunas razones por las que CIALIS puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o cualquier deformación del pene.
- Si tiene un problema grave de hígado
- Si tiene un problema grave de riñón.

No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión deje de tomar CIALIS y contacte inmediatamente con su médico.

CIALIS no se debe usar en mujeres ni en adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, porque podrían interactuar. Esto es particularmente importante si está siendo tratado con nitratos ya que no deberá tomar CIALIS.

A veces, para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata se emplea un tipo de medicamentos denominados alfa bloqueantes. Informe a su médico si está siendo tratado por alguna de estas enfermedades o si utiliza otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.

Si está utilizando medicamentos que pueden inhibir una enzima denominada CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida (VIH)) puede producirse un aumento de la frecuencia de efectos adversos.

No tome CIALIS con otros medicamentos con los que su médico le haya dicho que no debe hacerlo.

No se aconseja tomar CIALIS simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Toma de CIALIS con los alimentos y bebidas

Puede tomar CIALIS con o sin alimentos.

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3.

Conducción y uso de máquinas

Algunos hombres que tomaron CIALIS durante los ensayos clínicos sufrieron mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de CIALIS

CIALIS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR CIALIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

CIALIS administrado a diario puede ser útil en hombres que prevean mantener actividad sexual dos o más veces por semana. La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Su médico puede ajustar la dosis a 2,5 mg en función de su respuesta a CIALIS. Los comprimidos de CIALIS se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar CIALIS con o sin comida.

CIALIS administrado a diario le permite obtener una erección, en cualquier momento durante las 24 horas del día, siempre que exista estimulación sexual. Es importante advertirle que CIALIS no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar CIALIS, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08% o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

No debe tomar CIALIS más de una vez al día.

Si toma más CIALIS del que debiera

Consulte con su médico.

Si olvidó tomar CIALIS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CIALIS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

En este prospecto, cuando un efecto adverso es descrito como “muy frecuente” esto significa que ha sido comunicado en al menos 1 de cada 10 pacientes que están tomando el medicamento. Cuando un efecto adverso es descrito como “frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 100 pacientes pero en menos de 1 de cada 10 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “poco frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “raro” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 10.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 1.000pacientes.

Los efectos adversos frecuentes en pacientes que toman CIALIS son indigestión, dolores de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara y congestión nasal.

Los efectos adversos poco frecuentes son reacciones alérgicas incluyendo erupciones en la piel y urticaria, visión borrosa, hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, aumento de la sudoración y hemorragia nasal, palpitaciones, presión arterial alta y presión arterial baja y dolor en el pecho. En caso de dolor de pecho durante o después de mantener relaciones sexuales NO debe usar nitratos y deberá contactar inmediatamente con su médico.

Los efectos adversos raros en pacientes que toman CIALIS son desvanecimiento, migraña e hinchazón de la cara.

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

También se han notificado en muy raras ocasiones ataque cardíaco, accidente cerebrovascular e irregularidades en los latidos del corazón, en hombres que toman CIALIS. La mayoría de estos varones habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos acontecimientos se relacionaron directamente con CIALIS.

Raramente se han notificado casos de disminución o pérdida de la visión, parcial, repentina, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

En una especie animal se observaron efectos que podrían indicar alteración en la fertilidad. Estudios posteriores en varones, sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque en algunos hombres se ha observado una disminución de la concentración de esperma.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CIALIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CIALIS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Cialis

El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 2,5 mg de tadalafilo.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

CIALIS 2,5 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color naranja-amarillento.

Tienen forma de almendra y están marcados con "C 2 ½" en una cara

CIALIS 2,5 mg está disponible en envases de blisters con 28 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: **Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

Responsable de la fabricación: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Reino Unido. Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

CIALIS 5 mg comprimidos recubiertos con película

tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CIALIS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CIALIS
3. Cómo tomar CIALIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CIALIS
6. Información adicional

1. QUÉ ES CIALIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria.

CIALIS pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual CIALIS actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. CIALIS no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Es importante señalar que CIALIS sólo actúa si se produce una estimulación sexual, tal y como lo haría si no estuviera tomando ninguna medicación para la disfunción eréctil.

2. ANTES DE TOMAR CIALIS

No tome CIALIS

- si es alérgico (hipersensible) a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de CIALIS,
- si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este grupo de medicamentos (“nitratos”) se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o “dolor de pecho”). CIALIS puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico,
- si padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido recientemente un ataque cardíaco,
- si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular,
- si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada,

- si ha presentado anteriormente pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita algunas veces como “infarto del ojo”.

Tenga especial cuidado con CIALIS

Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.

A continuación se citan algunas razones por las que CIALIS puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o cualquier deformación del pene.
- Si tiene un problema grave de hígado
- Si tiene un problema grave de riñón.

No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión deje de tomar CIALIS y contacte inmediatamente con su médico.

CIALIS no se debe usar en mujeres ni en adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, porque podrían interactuar. Esto es particularmente importante si está siendo tratado con nitratos ya que no deberá tomar CIALIS.

A veces, para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata se emplea un tipo de medicamentos denominados alfa bloqueantes. Informe a su médico si está siendo tratado por alguna de estas enfermedades o si utiliza otro medicamento para tratar la hipertensión arterial.

Si está utilizando medicamentos que pueden inhibir una enzima denominada CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida (VIH)) puede producirse un aumento de la frecuencia de efectos adversos.

No tome CIALIS con otros medicamentos con los que su médico le haya dicho que no debe hacerlo.

No se aconseja tomar CIALIS simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Toma de CIALIS con los alimentos y bebidas

Puede tomar CIALIS con o sin alimentos.

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3.

Conducción y uso de máquinas

Algunos hombres que tomaron CIALIS durante los ensayos clínicos sufrieron mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de CIALIS

CIALIS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR CIALIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

CIALIS administrado a diario puede ser útil en hombres que prevean mantener actividad sexual dos o más veces por semana. La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Su médico puede ajustar la dosis a 2,5 mg en función de su respuesta a CIALIS. Los comprimidos de CIALIS se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar CIALIS con o sin comida.

CIALIS administrado a diario le permite obtener una erección, en cualquier momento durante las 24 horas del día, siempre que exista estimulación sexual. Es importante advertirle que CIALIS no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto usted y su pareja deberán estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar CIALIS, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08% o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

No debe tomar CIALIS más de una vez al día.

Si toma más CIALIS del que debiera

Consulte con su médico.

Si olvidó tomar CIALIS

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CIALIS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

En este prospecto, cuando un efecto adverso es descrito como “muy frecuente” esto significa que ha sido comunicado en a menos 1 de cada 10 pacientes que están tomando el medicamento. Cuando un efecto adverso es descrito como “frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 100 pacientes pero en menos de 1 de cada 10 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “poco frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “raro” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 10.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 1.000pacientes.

Los efectos adversos frecuentes en pacientes que toman CIALIS son indigestión, dolores de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara y congestión nasal.

Los efectos adversos poco frecuentes son reacciones alérgicas incluyendo erupciones en la piel y urticaria, visión borrosa, hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, aumento de la sudoración y hemorragia nasal, palpitaciones, presión arterial alta y presión arterial baja y dolor en el pecho. En caso de dolor de pecho durante o después de mantener relaciones sexuales NO debe usar nitratos y deberá contactar inmediatamente con su médico.

Los efectos adversos raros en pacientes que toman CIALIS son desvanecimiento, migraña e hinchazón de la cara.

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

También se han notificado en muy raras ocasiones ataque cardíaco, accidente cerebrovascular e irregularidades en los latidos del corazón, en hombres que toman CIALIS. La mayoría de estos varones habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos acontecimientos se relacionaron directamente con CIALIS.

Raramente se han notificado casos de disminución o pérdida de la visión, parcial, repentina, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

En una especie animal se observaron efectos que podrían indicar alteración en la fertilidad. Estudios posteriores en varones, sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque en algunos hombres se ha observado una disminución de la concentración de esperma.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CIALIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CIALIS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Cialis

El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 5 mg de tadalafilo.

Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172) y talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

CIALIS 5 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido. Tienen forma de almendra y están marcados con "C 5" en una cara.

CIALIS 5 mg está disponible en envases de blísters con 14 ó 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: **Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

Responsable de la fabricación: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Reino Unido. Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

CIALIS 10 mg comprimidos recubiertos con película tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es CIALIS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CIALIS
3. Cómo tomar CIALIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CIALIS
6. Información adicional

1. QUÉ ES CIALIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria.

CIALIS pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual CIALIS actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. CIALIS no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Es importante señalar que CIALIS sólo actúa si se produce una estimulación sexual, tal y como lo haría si no estuviera tomando ninguna medicación para la disfunción eréctil.

2. ANTES DE TOMAR CIALIS

No tome CIALIS

- si es alérgico (hipersensible) a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de CIALIS,
- si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este grupo de medicamentos (“nitratos”) se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o “dolor de pecho”). CIALIS puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico,
- si padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido recientemente un ataque cardíaco,
- si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular,
- si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada,

- si ha presentado anteriormente pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita algunas veces como “infarto del ojo”.

Tenga especial cuidado con CIALIS

Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.

A continuación se citan algunas razones por las que CIALIS puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o cualquier deformación del pene.
- Si tiene un problema grave de hígado.
- Si tiene un problema grave de riñón.

No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión deje de tomar CIALIS y contacte inmediatamente con su médico.

CIALIS no se debe usar en mujeres ni en adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, porque podrían interactuar. Esto es particularmente importante si está siendo tratado con nitratos ya que no deberá tomar CIALIS.

A veces, para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata se emplea un tipo de medicamentos denominados alfa bloqueantes. Informe a su médico si está siendo tratado por alguna de estas enfermedades o si utiliza otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.

Si está utilizando medicamentos que pueden inhibir una enzima denominada CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida (VIH)) puede producirse un aumento de la frecuencia e efectos adversos.

No tome CIALIS con otros medicamentos con los que su médico le haya dicho que no debe hacerlo.

No se aconseja tomar CIALIS simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Toma de CIALIS con los alimentos y bebidas

Puede tomar CIALIS con o sin alimentos.

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3.

Conducción y uso de máquinas

Algunos hombres que tomaron CIALIS durante los ensayos clínicos sufrieron mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de CIALIS:

CIALIS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

3. CÓMO TOMAR CIALIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg antes de la actividad sexual. Si el efecto de esta dosis es demasiado débil su médico puede incrementar la dosis a 20 mg. Los comprimidos de CIALIS se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar CIALIS aunque haya tomado alimentos.

Cuando tome CIALIS puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado. CIALIS puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido. Es importante advertirle que CIALIS no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto usted y su pareja deben estimularse del mismo modo en el que lo harían si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar CIALIS, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08% o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

No debe tomar CIALIS más de una vez al día. CIALIS 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual esperada y no se recomienda su uso diario continuo.

Si toma más CIALIS del que debiera

Consulte con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CIALIS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

En este prospecto, cuando un efecto adverso es descrito como “muy frecuente” esto significa que ha sido comunicado en al menos 1 de cada 10 pacientes que están tomando el medicamento. Cuando un efecto adverso es descrito como “frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 100 pacientes pero en menos de 1 de cada 10 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “poco frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “raro” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 10.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 1.000 pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que toman CIALIS fueron dolor de cabeza e indigestión.

Los efectos adversos frecuentes en pacientes que toman CIALIS incluyen los dolores de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara, congestión nasal y mareo.

Los efectos adversos poco frecuentes son reacciones alérgicas incluyendo erupciones en la piel y urticaria, visión borrosa, hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, aumento de la sudoración, hemorragia nasal, palpitaciones, presión arterial alta y presión arterial baja y dolor en el pecho. En caso de dolor de pecho durante o después de mantener relaciones sexuales NO debe usar nitratos y deberá contactar inmediatamente con su médico.

Los efectos adversos raros en pacientes que toman CIALIS son desvanecimiento, migraña e hinchazón de la cara.

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

También se han notificado en muy raras ocasiones ataque cardíaco, accidente cerebrovascular e irregularidades en los latidos del corazón en hombres que toman CIALIS. La mayoría de estos varones habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos acontecimientos se relacionaron directamente con CIALIS.

Raramente se han notificado casos de disminución o pérdida de la visión, parcial, repentina, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

En una especie animal se observaron efectos que podrían indicar alteración en la fertilidad. Estudios posteriores en varones sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque en algunos hombres se ha observado una disminución de la concentración de esperma.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CIALIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CIALIS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CIALIS

El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 10 mg de tadalafilo.

Otros componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

CIALIS 10 mg se presenta en comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido. Tienen forma de almendra y están marcados con "C 10" en una cara.

CIALIS 10 mg está disponible en envases de blisters con 4 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: **Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

Responsable de la fabricación: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA, Reino Unido. Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

CIALIS 20 mg comprimidos recubiertos con película tadalafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es CIALIS y para qué se utiliza
2. Antes de tomar CIALIS
3. Cómo tomar CIALIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CIALIS
6. Información adicional

1. QUÉ ES CIALIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Ésta se produce cuando un varón no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria.

CIALIS pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Después de la estimulación sexual CIALIS actúa ayudando a relajar los vasos sanguíneos de su pene, permitiendo la afluencia de sangre al pene. El resultado es la mejoría de la función eréctil. CIALIS no le ayudará si no padece disfunción eréctil.

Es importante señalar que CIALIS sólo actúa si se produce una estimulación sexual, tal y como lo haría si no estuviera tomando ninguna medicación para la disfunción eréctil.

2. ANTES DE TOMAR CIALIS

No tome CIALIS

- si es alérgico (hipersensible) a tadalafilo o a cualquiera de los demás componentes de CIALIS.
- si está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este grupo de medicamentos (“nitratos”) se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o “dolor de pecho”). CIALIS puede producir un aumento de los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico,
- si padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido recientemente un ataque cardíaco,
- si ha sufrido recientemente un accidente cerebrovascular,
- si tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada,

- si ha presentado anteriormente pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita algunas veces como “infarto del ojo”.

Tenga especial cuidado con CIALIS

Sea consciente de que las relaciones sexuales conllevan un posible riesgo en pacientes con problemas de corazón, debido al esfuerzo adicional que suponen para el mismo. Si usted tiene un problema cardíaco consulte con su médico.

A continuación se citan algunas razones por las que CIALIS puede no ser adecuado para usted. Si usted se encuentra en alguno de estos casos, informe a su médico antes de tomar este medicamento:

- Si padece anemia falciforme (una anomalía de los glóbulos rojos), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea), leucemia (cáncer de las células sanguíneas) o cualquier deformación del pene.
- Si tiene un problema grave de hígado.
- Si tiene un problema grave de riñón.

No se conoce si CIALIS es efectivo en pacientes sometidos a cirugía en la zona de la pelvis o si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata (prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares).

Si experimenta una disminución o pérdida súbita de la visión deje de tomar CIALIS y contacte inmediatamente con su médico.

CIALIS no se debe usar en mujeres ni en adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, porque podrían interactuar. Esto es particularmente importante si está siendo tratado con nitratos ya que no deberá tomar CIALIS.

A veces, para tratar la hipertensión arterial y el aumento del tamaño de la próstata se emplea un tipo de medicamentos denominados alfa bloqueantes. Informe a su médico si está siendo tratado por alguna de estas enfermedades o si utiliza otros medicamentos para la hipertensión arterial.

Si está utilizando medicamentos que pueden inhibir una enzima denominada CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol o inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida (VIH)) puede producirse un aumento de la frecuencia de efectos adversos.

No tome CIALIS con otros medicamentos con los que su médico le haya dicho que no debe hacerlo.

No se aconseja tomar CIALIS simultáneamente con ningún otro tratamiento para la disfunción eréctil.

Toma de CIALIS con los alimentos y bebidas

Puede tomar CIALIS con o sin alimentos.

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección 3.

Conducción y uso de máquinas

Algunos hombres que tomaron CIALIS durante los ensayos clínicos sufrieron mareos. Compruebe cuidadosamente cómo reacciona cuando toma medicamentos antes de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de CIALIS:

CIALIS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

3. CÓMO TOMAR CIALIS

Siga exactamente las instrucciones de administración de CIALIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg antes de la actividad sexual. Si el efecto de esta dosis es demasiado débil su médico puede incrementar la dosis a 20 mg. Los comprimidos de CIALIS se administran por vía oral. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Puede tomar CIALIS aunque haya tomado alimentos.

Cuando tome CIALIS puede iniciar la actividad sexual desde al menos 30 minutos después de haberlo tomado. CIALIS puede ser aún efectivo hasta 36 horas después de tomar el comprimido. Es importante advertirle que CIALIS no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por tanto usted y su pareja deben estimularse del mismo modo en el que lo haría si no estuviese tomando un medicamento para la disfunción eréctil.

El consumo de alcohol puede afectar su capacidad de tener una erección. El consumo de alcohol puede disminuir temporalmente su presión sanguínea. Si usted ha tomado o está planeando tomar CIALIS, evite el consumo excesivo de alcohol (nivel de alcohol en sangre de 0,08% o superior), ya que puede aumentar el riesgo de mareos al ponerse de pie.

No debe tomar CIALIS más de una vez al día. CIALIS 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual esperada y no se recomienda su uso diario continuo.

Si toma más CIALIS del que debiera

Consulte con su médico.

Si tiene alguna otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CIALIS puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Estos efectos son generalmente de intensidad leve a moderada.

En este prospecto, cuando un efecto adverso es descrito como “muy frecuente” esto significa que ha sido comunicado en al menos 1 de cada 10 pacientes que están tomando el medicamento. Cuando un efecto adverso es descrito como “frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 100 pacientes pero en menos de 1 de cada 10 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “poco frecuente” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 1.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 100 pacientes. Cuando un efecto adverso es descrito como “raro” esto significa que ha sido comunicado en más de 1 de cada 10.000 pacientes pero en menos de 1 de cada 1.000 pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que toman CIALIS fueron dolor de cabeza e indigestión.

Los efectos adversos frecuentes en pacientes que toman CIALIS incluyen los dolores de espalda, dolores musculares, enrojecimiento de la cara, congestión nasal y mareo.

Los efectos adversos poco frecuentes son reacciones alérgicas incluyendo erupciones en la piel y urticaria, visión borrosa, hinchazón de los párpados, dolor de ojos, ojos rojos, aumento de la sudoración, hemorragia nasal, palpitaciones, presión arterial alta y presión arterial baja y dolor en el pecho. En caso de dolor de pecho durante o después de mantener relaciones sexuales NO debe usar nitratos y deberá contactar inmediatamente con su médico.

Los efectos adversos raros en pacientes que toman CIALIS son desvanecimiento, migraña e hinchazón de la cara.

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

También se han notificado en muy raras ocasiones ataque cardíaco, accidente cerebrovascular e irregularidades en los latidos del corazón en hombres que toman CIALIS. La mayoría de estos varones habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos acontecimientos se relacionaron directamente con CIALIS.

Raramente se han notificado casos de disminución o pérdida de la visión, parcial, repentina, pasajera o permanente en uno o ambos ojos.

En una especie animal se observaron efectos que podrían indicar alteración en la fertilidad. Estudios posteriores en varones sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque en algunos hombres se ha observado una disminución de la concentración de esperma.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE CIALIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice CIALIS después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CIALIS

El principio activo es tadalafilo. Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

Otros componentes son:

Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

CIALIS 20 mg se presenta en comprimidos recubierto con película de color amarillo. Tienen forma de almendra y están marcados con "C 20" en una cara.

CIALIS 20 mg está disponible en envases que contienen 2, 4, 8 ó 12 comprimidos.

Puede que no estén comercializados todos los envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización: **Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holanda

Responsable de la fabricación: Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA, Reino Unido. Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 61 00

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 623 1732

Portugal

Lilly Portugal
Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351-21-4126600

France

Lilly France S.A.S
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 1111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.