



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5368

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003336-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CIALIS / TADALAFILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TADALAFILO 5 mg, aprobada por Certificado N° 50.797.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

RO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5368**

Que a fojas 210 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CIALIS / TADALAFILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TADALAFILO 5 mg, aprobada por Certificado Nº 50.797 y Disposición Nº 2071/03, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 127 a 140, 147 a 160 y 167 a 180, para los prospectos y de fojas 141 a 145, 165 a 169 y 181 a 185, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2071/03 los prospectos autorizados por las fojas 127 a 140 y la información para el paciente autorizada por las fojas 141 a 145, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5368**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.797 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

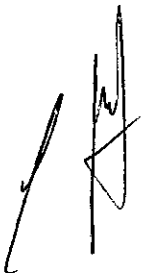
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003336-15-2

DISPOSICIÓN N° **5368**

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Pp.




Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5368** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.797 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CIALIS / TADALAFILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TADALAFILO 5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2071/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001233-03-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0339/15.	Prospectos de fs. 127 a 140, 147 a 160 y 167 a 180, corresponde desglosar de fs. 127 a 140. Información para el paciente de fs. 141 a 145, 165 a 169 y 181 a 185, corresponde desglosar de fs. 141 a 145.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización Nº 50.797 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **01 JUL 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-003336-15-2

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

5368

ING. ROBERTO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp.



533

01 JUL 2015

Información para el paciente

Cialis® Tadalafil

5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta.

Industria Estadounidense.

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene 5 mg de tadalafil y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro amarillo (E172) y talco.

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

¿QUÉ ES CIALIS® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CIALIS® contiene el principio activo tadalafil, el cual pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

CIALIS® 5 mg se utiliza para el tratamiento de hombres adultos con:

- **disfunción eréctil**. Ésta se produce cuando un hombre no puede obtener o mantener una erección firme, adecuada para una actividad sexual satisfactoria. CIALIS® ha demostrado una mejora significativa en la capacidad para obtener una erección duradera del pene adecuada para la actividad sexual.

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 advertirle de que CIALIS® no es efectivo si no existe estimulación sexual. Por lo 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.

- **síntomas urinarios asociados con una enfermedad común llamada hiperplasia benigna de próstata**. Ésta se produce cuando la próstata aumenta de tamaño con el paso de los años. Los síntomas incluyen dificultad para empezar a orinar, sensación de que la vejiga no se ha vaciado completamente, necesidad de orinar con mayor frecuencia, incluso por la noche. CIALIS® mejora el riego sanguíneo y relaja los músculos de la próstata y de la vejiga, lo que puede reducir los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata. CIALIS® ha demostrado mejorar estos síntomas urinarios en un periodo de tiempo tan corto como 1-2 semanas tras empezar el tratamiento.

ANTES DE USAR CIALIS®

No tome CIALIS® si:

- es alérgico a tadalafil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección *Composición*).
- está tomando cualquier tipo de nitratos orgánicos o donadores de óxido nítrico tales como el nitrito de amilo. Este es un grupo de medicamentos ("nitratos") que se utilizan para el tratamiento de la

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA
15/19



angina de pecho ("dolor de pecho"). Se ha visto que CIALIS® aumenta los efectos de estos medicamentos. Si está tomando cualquier tipo de nitrato o no está seguro, dígaselo a su médico.

- padece una enfermedad grave de corazón o ha sufrido un ataque cardíaco recientemente, en los últimos 90 días.
- ha sufrido un accidente cerebrovascular recientemente, en los últimos 6 meses.
- tiene la tensión arterial baja o la tensión alta y no controlada.
- alguna vez ha presentado pérdida de visión debida a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una enfermedad descrita como "infarto del ojo".

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar 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.

Dado que la hiperplasia benigna de próstata y el cáncer de próstata pueden tener los mismos síntomas, su médico le hará una revisión de cáncer de próstata antes de comenzar el tratamiento con CIALIS® para la hiperplasia benigna de próstata. CIALIS® no trata el cáncer de próstata.

Antes de tomar los comprimidos, informe a su médico si tiene:

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

No se conoce si CIALIS® es efectivo en pacientes que han sido sometidos a:

- cirugía en la zona de la pelvis.
- una intervención quirúrgica en la que le han quitado la próstata total o parcialmente y en la que los nervios de la próstata han sido cortados (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 está destinado para su uso en mujeres.

Niños y adolescentes

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

Uso de CIALIS® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome CIALIS® si ya está utilizando nitratos.

Algunos medicamentos pueden verse afectados por CIALIS® o pueden afectar el buen funcionamiento de CIALIS®. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando:

- un alfa bloqueante (utilizados para tratar la hipertensión arterial o los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia benigna de próstata).
- otros medicamentos para tratar la hipertensión arterial.

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO 16/19
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



- un inhibidor de la 5-alfa reductasa (utilizados para tratar la hiperplasia benigna de próstata).
- medicamentos como comprimidos de ketoconazol (para el tratamiento de las infecciones fúngicas) e inhibidores de la proteasa para el tratamiento del sida o de la infección por VIH.
- fenobarbital, fenitoína y carbamazepina (medicamentos anticonvulsivos).
- rifampicina, eritromicina, claritromicina o itraconazol.
- otros tratamientos para la disfunción eréctil.

Toma de CIALIS® con bebidas y alcohol

La información acerca del efecto del alcohol se encuentra en la sección *¿Cómo debo administrar Cialis®?*. El zumo de pomelo puede afectar al buen funcionamiento de CIALIS® y debe tomarse con precaución. Consulte con su médico para mayor información.

Fertilidad

En los perros tratados se observó una disminución en la producción de esperma por los testículos. Se ha observado en algunos hombres una reducción de esperma. Es poco probable que estos efectos produzcan una falta de fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

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

CIALIS® contiene lactosa:

Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

¿CÓMO DEBO ADMINISTRAR CIALIS®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos de CIALIS® son para administración por vía oral únicamente en hombres. Trague el comprimido entero con un poco de agua. Los comprimidos se pueden tomar con o sin comida.

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.

Para el tratamiento de la disfunción eréctil

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®. Esto se hará tomando un comprimido de 2,5 mg.

No tome CIALIS® más de una vez al día.

CIALIS® administrado a diario le permite obtener una erección, en cualquier momento durante las 24 horas del día, siempre que exista estimulación sexual. CIALIS® administrado a diario puede ser útil en hombres que prevean mantener actividad sexual dos o más veces por semana.

Es importante advertirle de 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.

Para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

La dosis es de un comprimido de 5 mg una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO 17/19
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

5368



Si tiene hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil, la dosis sigue siendo de un comprimido de 5 mg una vez al día
No debe tomar CIALIS más de una vez al día.

Si toma más CIALIS del que debe

Consulte con su médico. Puede experimentar efectos adversos descritos en la sección *Posibles Efectos Adversos*.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Si olvidó tomar CIALIS

Tómese su dosis tan pronto como se dé cuenta, pero no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No debe tomar CIALIS® más de una vez al día.

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

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.

Si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos, deje de utilizar el medicamento y busque ayuda médica inmediatamente:

- reacciones alérgicas incluyendo erupciones (poco frecuente).
- dolor de pecho- no use nitratos pero busque ayuda médica inmediatamente (poco frecuente).
- erección prolongada y posiblemente dolorosa después de tomar CIALIS® (frecuencia rara). Si usted sufre este tipo de erección, que puede tener una duración continua de más de 4 horas, debe contactar con un médico inmediatamente.
- pérdida de visión repentina (frecuencia rara).

Otros efectos adversos que se han comunicado:

Frecuentes (observados entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza, dolor de espalda, dolores musculares, dolor en los brazos y en las piernas, enrojecimiento de la cara, congestión nasal, indigestión y reflujo.

Poco frecuentes (observados entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)

- mareo, dolor de estómago, visión borrosa, dolor de ojos, aumento de la sudoración, dificultad para respirar, sangrado en el pene, presencia de sangre en el semen y/o en la orina, palpitaciones, pulso acelerado, presión arterial alta, presión arterial baja, sangrado nasal y zumbido de oídos.

Raros (observados entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

- desvanecimiento, convulsiones y pérdida pasajera de memoria, hinchazón de los párpados, ojos rojos, disminución o pérdida repentina de la audición y urticaria (ronchas rojas en la superficie de la piel que pican).

También se han comunicado de forma rara infarto cardíaco y accidente cerebrovascular en hombres que toman CIALIS®. La mayoría de estos hombres habían tenido algún problema cardíaco antes de tomar este medicamento.

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

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO 18/19
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Confidencial-



Se han comunicado **algunos efectos adversos raros adicionales** en hombres que toman CIALIS® que no fueron notificados durante los ensayos clínicos. Entre estos se incluyen:

- migraña, hinchazón en la cara, reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara o de la garganta, erupciones graves de la piel, ciertos trastornos que afectan al riego sanguíneo de los ojos, latidos irregulares del corazón, angina de pecho y muerte cardíaca súbita.

Los efectos adversos que se han notificado con mayor frecuencia en los hombres mayores de 75 años tomando CIALIS® han sido mareo y diarrea.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

CONSERVACIÓN DE CIALIS®

Conserve CIALIS® a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30°C.

Mantenga CIALIS® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

ASPECTO DEL PRODUCTO Y CONTENIDO DEL ENVASE

CIALIS® 5 mg es un comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, con forma de almendra y marcado con "C 5" en una cara.

CIALIS® 5 mg está disponible en caja de cartón (estuche) conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50797. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA



(Proyecto de prospecto)

Información para el Médico

Cialis®
Tadalafil
5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta médica. Industria Estadounidense.

DESCRIPCIÓN

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

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de tadalafil y los siguientes excipientes: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, mezcla de color Yellow y talco.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

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

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08.

INDICACIONES

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos.

Para que tadalafil sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesaria la estimulación sexual.

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

El uso de CIALIS® no está indicado en mujeres.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Tadalafil 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 tadalafil 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. Tadalafil no produce efectos en ausencia de estimulación sexual.

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


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)

-Confidencial-

1/19



Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

Disfunción eréctil

Se realizaron tres ensayos clínicos para CIALIS® a demanda en 1.054 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS®. Tadalafilo demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo tanto en la función eréctil y la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta 36 horas después de la dosificación, como en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación.

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

Para la evaluación de la administración diaria de tadalafilo en dosis de 2,5; 5 y 10 mg inicialmente se llevaron a cabo 3 ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 853 pacientes con diferentes edades (rango 21-82 años) y razas, disfunción eréctil de diferentes grados de gravedad (leve, moderada, grave) y etiologías. En los dos estudios principales de eficacia en población general con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

 2/19
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA





fue de un 57-67 % en los pacientes tratados con CIALIS® 5 mg, y de un 50 % en los pacientes tratados con CIALIS® 2,5 mg, en comparación con un 31-37 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo en pacientes diabéticos con disfunción eréctil, el porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 41 % y de un 46 % en los pacientes tratados con CIALIS® 5 mg y 2,5 mg respectivamente, en comparación con un 28 % en los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los pacientes en los tres ensayos habían respondido previamente a un tratamiento a demanda con inhibidores de la PDE5. En un estudio posterior, 217 pacientes que no habían sido tratados previamente con inhibidores de PDE5 fueron asignados aleatoriamente a CIALIS® 5 mg una vez al día frente a placebo. El porcentaje medio por paciente de tentativas de coito satisfactorias fue de un 68 % en los pacientes tratados con CIALIS® en comparación con un 52 % en los pacientes tratados con placebo.

Hiperplasia benigna de próstata

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

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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con CIALIS® en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas

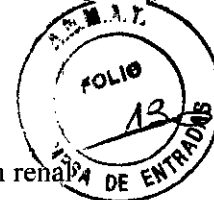
Absorción

Tadalafil se absorbe inmediatamente tras la administración 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 de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafil se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% del 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.

Biotransformación

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/hr y la semivida plasmática es de 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.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25 % superior en comparación con voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 19 y 45 años. Esta influencia de la 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 a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 mL/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 mL/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la 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.

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4/19



Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Disfunción eréctil en hombres adultos

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

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

La frecuencia máxima de dosificación es de 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 pacientes que prevean un uso frecuente de CIALIS® (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS®, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

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

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

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos

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

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

5/19



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

Hombres con insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 2,5 o 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Hombres con insuficiencia hepática

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

No se ha estudiado el régimen de administración diaria de CIALIS® para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Propiedades farmacocinéticas*).

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

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

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

- pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos,
- pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual,

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)

ROMINA LAURINO -Confidencial-
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO 6/19
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

3691



- 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 no controladas, 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 *Advertencias y Precauciones Especiales De Uso*).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS®

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

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

Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafilo, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares (ver sección *Contraindicaciones*).

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. Se desconoce si CIALIS® es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

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 estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos 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.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos 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.

En pacientes que están tomando alfa₍₁₎ bloqueantes, la administración concomitante de CIALIS® puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección *Interacciones Medicamentosas*). No se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Visión

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)

[Signature]
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

[Signature] 7/19
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

[Handwritten mark]



Se han notificado alteraciones visuales y casos de 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 *Contraindicaciones*).

Insuficiencia renal y hepática

Debido al aumento en la exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de CIALIS® en pacientes con insuficiencia renal grave.

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 para el tratamiento bien de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata 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.

Priapismo y deformación anatómica del pene

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.

CIALIS® se debe 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).

Uso con inhibidores del CYP3A4

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 *Interacciones Medicamentosas*).

CIALIS® y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de CIALIS® con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar CIALIS® en dichas combinaciones.

Lactosa

CIALIS® contiene lactosa. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de CIALIS® no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de CIALIS® durante el embarazo.

Lactancia

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

8/19



Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. CIALIS® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones *Propiedades farmacodinámicas* y *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CIALIS® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Inhibidores del citocromo P450

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 incrementen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*). Por consiguiente, la incidencia de las reacciones adversas incluidas en la sección *Reacciones Adversas* podría verse aumentadas.

Transportadores

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

Inductores del citocromo P450

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 carbamazepina pueden también disminuir la concentración plasmática de tadalafilo.

Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos

Nitratos

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-

Marcela Maurino
MARCELA MAURINO 9/19
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

5368



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 *Contraindicaciones*). En función de los resultados de un ensayo clínico, en el que 150 sujetos que recibían dosis diarias de 20 mg de tadalafilo durante 7 días y 0,4 mg de nitroglicerina sublingual 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-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.

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales de calcio)

La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. Sin embargo, se debe tener precaución al utilizar tadalafilo en pacientes que estén siendo tratados con cualquier alfa bloqueante, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El tratamiento se debe iniciar con la dosis menor ajustándose de forma progresiva.

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores de la 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 (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) con ninguna de estas clases. 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 el párrafo anterior-) 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 de 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.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

En un ensayo clínico en el que se comparó la administración concomitante de tadalafilo 5 mg y finasterida 5 mg frente a placebo y finasterida 5 mg para el alivio de los síntomas de la HBP

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

10/19

5368



(hiperplasia benigna de próstata), no se identificaron reacciones adversas nuevas. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando tadalafilo se administre de forma concomitante con inhibidores de la 5-alfa reductasa (5-ARIs) ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los efectos de tadalafilo y los 5-ARIs.

Sustratos del CYP1A2 (e.j. teofilina)

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

Etinilestradiol y terbutalina

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

Alcohol

La concentración de alcohol (nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tres horas después de la coadministración con alcohol. 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 una frecuencia similar a la del alcohol solo. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (10 mg).

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

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

Sustratos del CYP2C9 (e.j. R-warfarina)

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

Aspirina

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

Medicamentos antidiabéticos

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes tomando CIALIS® para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata fueron cefalea, dispepsia, dolor de espalda y mialgia, cuya incidencia aumenta al aumentar la dosis de CIALIS®.

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

11/19

5368



Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. La mayoría de las cefaleas notificadas con CIALIS® de administración diaria, se presentan durante los primeros 10 a 30 días tras comenzar con el tratamiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas observadas en notificaciones espontáneas y en los ensayos clínicos controlados con placebo (con un total de 7.116 pacientes tratados con CIALIS® y 3.718 pacientes tratados con placebo) para el tratamiento a demanda o a diario de la disfunción eréctil y el tratamiento a diario de la hiperplasia benigna de próstata.

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

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

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-

 12/19
MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA



<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
	Congestión nasal	Disnea, Epistaxis	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	Dispepsia, Reflujo gastroesofágico	Dolor abdominal	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
		Rash, Hiperhidrosis (sudoración)	Urticaria, Síndrome de Stevens- Johnson ² , Dermatitis exfoliativa ²
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
	Dolor de espalda, Mialgia, Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Hematuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
		Hemorragia peneana, Hematospermia	Erección prolongada, Priapismo ²
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
		Dolor torácico ¹	Edema facial ² , Muerte cardíaca súbita ^{1,2}

⁽¹⁾ La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Otras poblaciones especiales

Los datos en pacientes mayores de 65 años que recibieron tadalafilo en ensayos clínicos, bien para el tratamiento de la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, son limitados. En ensayos clínicos con tadalafilo 5 mg tomados una vez al día para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, los pacientes mayores de 75 años notificaron con mayor frecuencia mareo y diarrea.

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 en dosis más bajas. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.

CDS03OCT11-SPC14FEB14
v 4.0 (19Mar15)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA

-Confidencial-


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

13/19

5368



En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños.
Conservar a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30°C.
Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original.
No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

PRESENTACIONES

Caja de cartón (estuches) conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 50797. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC. ARGENTINA


MARCELA MAUBINO
CO-DIRECTORA
ELI LILLY INTERAMERICA