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

DISPOSICIÓN N° 1191

BUENOS AIRES, 01 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001775-12-0 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 y rótulos para la Especialidad Medicinal denominada CIALIS / TADALAFILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg, aprobada por Certificado Nº 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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 246 obra el informe técnico favorable de la Dirección

de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CIALIS / TADALAFILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 106 a 139, 142 a 175, 178 a 211 (prospectos), 105, 141 y 177 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2071/03 los prospectos autorizados por las fojas 106 a 139 y los rótulos autorizados por la foja 105, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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 Nº 50.797 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001775-12-0

DISPOSICIÓN Nº 1191

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....1....1....9....1.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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 5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2071/03.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001233-03-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6142/10.-	Prospectos de fs. 106 a 139, 142 a 175 y 178 a 211, corresponde desglosar de fs. 106 a 139.-
Rótulos	Anexo de Disposición Nº 3363/03.-	Rótulos de fs. 105, 141 y 177, corresponde desglosar a fs. 105.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

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

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 01 MAR 2012, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-001775-12-0

DISPOSICIÓN Nº 1191

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

1191

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

(Proyecto de rótulo)

14 y 28 comprimidos recubiertos

Cialis®
Tadalafilo
5 mg
Comprimidos recubiertos

TD *Lilly*

FÓRMULA: Cada comprimido recubierto contiene: tadalafilo 5 mg y excipientes c.s.

Vía de administración: Oral Diaria

Indicaciones y Posología a juicio del facultativo. Venta con receta médica.
Dosis: la que el médico señale

Mantener fuera del alcance de los niños. Conservar a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30 °C.

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

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 50.797. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Lote N°:
Elaboración:
Expiración:

V1.0 (27Enero12) -Confidencial-

ROMINA LAURINO

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

(Proyecto de Prospecto)

Cialis®

Tadalafilo

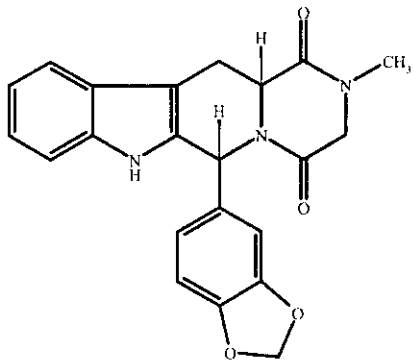
5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana

DESCRIPCIÓN

CIALIS (tadalafilo) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). El tadalafilo tiene la fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$, y su peso molecular es 389,41. La fórmula estructural es:



La designación química es pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-, (6R,12aR)-. Es un sólido cristalino prácticamente insoluble en agua y apenas soluble en etanol.

CIALIS se presenta en forma de comprimidos recubiertos de forma de almendra para administración oral. Cada comprimido contiene 2,5; 5; 10 ó 20 mg de tadalafilo y los siguientes excipientes: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (E464), óxido de hierro amarillo (E172), monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio (E171) y triacetina.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: tadalafilo 5 mg y excipientes c.s.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES Y USO

Disfunción Eréctil

CIALIS está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE).

Hiperplasia prostática benigna

CIALIS está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés).

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Disfunción eréctil e hiperplasia prostática benigna
CIALIS está indicado para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (DE/BPH).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La erección del pene durante la estimulación sexual es provocada por el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene, como resultado de la relajación de las arterias y del músculo liso del cuerpo cavernoso del pene. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de las terminales nerviosas y las células endoteliales, que estimulan la síntesis de GMPc en las células del músculo liso. El GMP cíclico provoca la relajación del músculo liso y aumenta el flujo de sangre hacia el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil al aumentar la cantidad de GMPc. El tadalafilo inhibe la PDE5. Como se necesita un estímulo sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 con tadalafilo no produce ningún efecto en caso de ausencia de estímulo sexual.
El efecto de la inhibición de la PDE5 sobre la concentración de GMPc en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. No se ha establecido el mecanismo de reducción de los síntomas de la BPH.
Los estudios in vitro demostraron que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, la próstata y la vejiga, así como también en los músculos lisos vasculares y viscerales, en músculos esqueléticos, en las plaquetas, en los riñones, en los pulmones, en el cerebelo y en el páncreas.
Los estudios *in vitro* demostraron que el efecto del tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Estos estudios han demostrado que el tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 y PDE7, que se encuentran en el corazón, el cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado, los leucocitos, el músculo esquelético y otros órganos. El tadalafilo es >10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, el tadalafilo es 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafilo es más de 9.000 veces más potente para la PDE 5 que para la PDE8, la PDE9 y la PDE10. El tadalafilo es 14 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A1 y 40 veces más potente para la PDE5 que para la PDE11A4, dos de las cuatro formas conocidas de la PDE11. La PDE11 es una enzima que se encuentra en la próstata, los testículos, los músculos esqueléticos y en otros tejidos humanos (por ej., corteza adrenal). *In vitro*, el tadalafilo inhibe la PDE11A1 recombinante humana y, en menor grado, las actividades de la PDE11A4 en las concentraciones incluidas en el rango terapéutico. No se han definido el papel fisiológico ni la consecuencia clínica de la inhibición de la PDE11 en humanos.

Farmacodinamia

Efectos sobre la presión arterial

La administración de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos no produjo una diferencia significativa en comparación con el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino (diferencia en la disminución máxima media de 1,6/0,8 mmHg, respectivamente) y en la presión arterial sistólica y diastólica de pie (diferencia en la disminución máxima media de 0,2/4,6

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

mmHg, respectivamente). Además, no se observaron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con nitratos

En estudios de farmacología clínica, se demostró que el tadalafilo (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicado el uso de CIALIS en pacientes que toman alguna forma de nitratos *[ver Contraindicaciones]*.

Se realizó un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafilo, en caso de necesitarse nitroglicerina en una situación de emergencia después de tomar tadalafilo. Éste fue un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 150 sujetos de sexo masculino de por lo menos 40 años (incluidos sujetos con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) que recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafilo o placebo comparable durante 7 días. Los sujetos recibieron una sola dosis de 0,4 mg de nitroglicerina (NTG) sublingual en momentos preestablecidos, tras la última dosis de tadalafilo (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después del tadalafilo). El objetivo del estudio era determinar cuándo, tras la dosificación del tadalafilo, no se observaban interacciones evidentes sobre la presión arterial. En este estudio, se observó una interacción significativa entre el tadalafilo y la NTG en cada momento hasta las 24 horas inclusive. A las 48 horas, según la mayoría de las mediciones hemodinámicas, no se observó interacción entre el tadalafilo y la NTG, si bien un número algo mayor de los sujetos que recibieron tadalafilo, en comparación con los sujetos que recibieron placebo, experimentaron una mayor disminución de la presión arterial en este momento. Después de las 48 horas, la interacción no se pudo detectar. Por lo tanto, la administración de CIALIS con nitratos está contraindicada. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS donde se considere médicamente necesario administrar un nitrato para resolver una situación potencialmente mortal, deberán pasar al menos 48 horas desde la última dosis de CIALIS antes de considerar la administración de un nitrato. En tales circunstancias, sólo deberán administrarse nitratos bajo una atenta supervisión médica, con monitoreo hemodinámico apropiado *[ver Contraindicaciones]*.

Efecto sobre la presión arterial cuando se administra con bloqueadores alfa

Se realizaron seis estudios de farmacología clínica cruzados, aleatorizados, doble ciego para investigar la posible interacción del tadalafilo con alfabloqueantes en sujetos sanos de sexo masculino. En cuatro estudios, se administró una sola dosis oral de tadalafilo a sujetos sanos de sexo masculino que tomaron a diario (al menos durante 7 días) un bloqueador alfa por vía oral. En dos estudios, se administró un bloqueador alfa por vía oral a diario (al menos durante 7 días) a sujetos sanos de sexo masculino que tomaban dosis diarias repetidas de tadalafilo.

Doxazosina — se realizaron tres estudios de farmacología clínica con tadalafilo y doxazosina, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico.

En el primer estudio de doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo con un diseño cruzado de 2 períodos, en sujetos sanos que tomaban 8 mg de doxazosina por vía oral a diario (N=18 sujetos). La doxazosina se administró al mismo momento que el tadalafilo o el placebo después de un mínimo de siete días de administración de doxazosina.

En el segundo estudio con doxazosina, se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos que tomaban doxazosina oral, ya fueran 4 u 8 mg diarios. El estudio (N=72 sujetos) se realizó en tres partes, cada una cruzada de tres períodos.

En la parte A (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 8. El tadalafilo se administró a las 8, a las 16 o a las 20. No hubo control con placebo.

ROMINA LAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

En la parte B (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 4 mg de doxazosina administrada a diario a las 20. El tadalafilo se administró a las 8, a las 16 o a las 20. No hubo control con placebo.
En la parte C (N=24), se tituló la dosis de los sujetos a 8 mg de doxazosina administrada a diario a las 8. En esta parte, el tadalafilo o el placebo se administraron a las 8 o a las 20.
Se evaluaron los eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. En el estudio (N=72 sujetos), se informaron 2 de estos eventos tras la administración de tadalafilo (hipotensión sintomática en un sujeto, que comenzó 10 horas después de la administración y duró aproximadamente 1 hora; y mareos en otro sujeto, que comenzaron 11 horas después de la dosis y duraron 2 minutos). No se informaron dichos eventos tras la administración de placebo. En el período previo a la dosis de tadalafilo, se informó de un evento grave (mareos) en un sujeto durante la fase preparatoria con doxazosina.
En el tercer estudio con doxazosina, sujetos sanos (N=45 tratados; 37 completaron el estudio) recibieron una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafilo o placebo durante 28 días en un diseño cruzado de dos períodos. Después de 7 días, se inició doxazosina a razón de 1 mg y se aumentó a 4 mg diarios durante los últimos 21 días de cada período (7 días con 1 mg; 7 días de 2 mg; 7 días de 4 mg de doxazosina).
Tras la primera dosis de 1 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y hubo un valor atípico en el grupo placebo debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.
Hubo 2 valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y ninguno en el grupo placebo tras la primera dosis de 2 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie.
No hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo y hubo dos en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a una disminución >30 mmHg en la PA sistólica basal de pie. Hubo un valor atípico con la dosis de 5 mg de tadalafilo y tres en el grupo placebo tras la primera dosis de 4 mg de doxazosina debido a PA sistólica de pie <85 mmHg. Tras el séptimo día de 4 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos con la dosis de 5 mg de tadalafilo; un sujeto del grupo placebo tuvo una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica de pie, y otro sujeto del grupo placebo tuvo una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. Todos los eventos adversos posiblemente relacionados con los efectos sobre la presión arterial fueron leves o moderados. Hubo dos episodios de síncope en este estudio, un sujeto después de una dosis de 5 mg de tadalafilo solo, y otro sujeto tras la administración conjunta de 5 mg de tadalafilo y 4 mg de doxazosina.
Tamsulosina – en el primer estudio de tamsulosina, se administró una sola dosis oral de 10, 20 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de 3 períodos, en sujetos sanos que tomaban 0,4 mg de tamsulosina, un bloqueador alfa-[1A]-adrenérgico selectivo, una vez al día (N=18 sujetos). El tadalafilo o el placebo se administraron 2 horas después de la tamsulosina tras un mínimo de siete días de dosis de tamsulosina.
No hubo sujetos con una presión arterial sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.
En el segundo estudio con tamsulosina, sujetos sanos (N=39 tratados; 35 completaron el estudio) recibieron 14 días de una sola dosis diaria de 5 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de dos períodos. Se agregó una dosis diaria de 0,4 mg de tamsulosina para los últimos siete días de cada período.
No hubo valores atípicos (sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en uno o más momentos). Un sujeto que recibió placebo y tamsulosina (Día 7) y un sujeto que recibió tadalafilo y tamsulosina (Día 6) tuvieron una presión arterial

ROMINA LAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADAS

sistólica de pie <85 mmHg. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con la presión arterial. No se informó ningún síncope.
Alfuzosina— se administró una sola dosis oral de 20 mg de tadalafilo o placebo en un diseño cruzado de dos períodos, en sujetos sanos que tomaban dosis diarias de comprimidos de liberación prolongada de 10 mg de clorhidrato de alfuzosina, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico (N=17 sujetos completaron el estudio). El tadalafilo o el placebo se administraron 4 horas después de la alfuzosina tras un mínimo de siete días de dosis de alfuzosina.
Hubo 1 valor atípico (sujeto con presión arterial sistólica de pie <85 mmHg) tras la administración de 20 mg de tadalafilo. No hubo sujetos con una disminución >30 mmHg en la presión arterial sistólica basal de pie en ningún momento. No se informaron eventos adversos graves posiblemente relacionados con efectos sobre la presión arterial. No se informó ningún síncope.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con antihipertensivos
Amlodipina — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre amlodipina (5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. No hubo efectos del tadalafilo sobre los niveles de amlodipina en sangre y no hubo efectos de la amlodipina sobre los niveles del tadalafilo en sangre. La disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban amlodipina fue 3/2 mmHg, en comparación con el placebo. En un estudio similar que usó 20 mg de tadalafilo, no hubo diferencias clínicamente significativas entre el tadalafilo y el placebo en sujetos que tomaban amlodipina.
Bloqueadores del receptor de angiotensina II (con y sin otros antihipertensivos) — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre los bloqueadores del receptor de angiotensina II y 20 mg de tadalafilo. Los sujetos del estudio tomaban cualquier bloqueador del receptor de angiotensina II comercializado, ya sea solo, o como componente de un producto combinado, o como parte de un régimen de múltiples antihipertensivos. Tras la administración, las mediciones ambulatorias de la presión arterial revelaron diferencias de 8/4 mmHg entre tadalafilo y placebo en la presión arterial sistólica/diastólica.
Bendrofluazida — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre bendrofluazida (2,5 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban bendrofluazida fue de 6/4 mmHg, en comparación con placebo.
Enalapril — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre enalapril (10 a 20 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban enalapril fue de 4/1 mmHg, en comparación con placebo.
Metoprolol — se realizó un estudio para evaluar la interacción entre metoprolol de liberación sostenida (25 a 200 mg diarios) y 10 mg de tadalafilo. Tras la administración, la disminución media en la presión arterial sistólica/diastólica en posición supina debido a 10 mg de tadalafilo en sujetos que tomaban metoprolol fue de 5/3 mmHg, en comparación con placebo.

Efectos sobre la presión arterial cuando se administra con alcohol
El alcohol y los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. La interacción entre tadalafilo y el alcohol se evaluó en 3 estudios de farmacología clínica. En 2 de estos, se administró alcohol a una dosis de 0,7 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 6 onzas (177 ml) de vodka de 40° (80% de alcohol) en un hombre de 80 kg, y se administró tadalafilo a una dosis de 10 mg en un estudio y de 20 mg en otro. En ambos estudios, todos los pacientes ingirieron toda la dosis de alcohol en un lapso de 10 minutos. En

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

uno de estos dos estudios, se confirmaron niveles de 0,08% de alcohol en sangre. En estos dos estudios, más pacientes tuvieron disminuciones clínicamente significativas en la presión arterial con la combinación de tadalafilo y alcohol que con alcohol solo. Algunos sujetos informaron mareos posturales y se observó hipotensión ortostática en algunos sujetos. Cuando se administraron 20 mg de tadalafilo con una dosis menor de alcohol (0,6 g/kg, lo que equivale a aproximadamente 4 onzas (120 ml) de vodka de 40° (80% de alcohol), administrado en menos de 10 minutos), no se observó hipotensión ortostática, hubo mareos con la misma frecuencia que con alcohol solo, y no se potenciaron los efectos hipotensores del alcohol.
El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo.

Efectos en pruebas de esfuerzo por ejercicio
Se investigaron los efectos del tadalafilo sobre la función cardíaca, la hemodinamia y la tolerancia al ejercicio en un solo estudio de farmacología clínica. En este estudio cruzado, ciego, se incorporaron 23 sujetos con cardiopatía coronaria estable y evidencia de isquemia cardíaca inducida por el ejercicio. El criterio principal de valoración era el tiempo hasta la isquemia cardíaca. La principal diferencia en el tiempo total de ejercicio fue de 3 segundos (10 mg de tadalafilo menos placebo), lo que no representó una diferencia clínicamente significativa. Análisis estadísticos posteriores demostraron que el tadalafilo no era inferior al placebo con respecto al tiempo hasta la isquemia. Debe destacarse que en este estudio, en algunos sujetos que recibieron tadalafilo seguido de nitroglicerina sublingual en el período posterior al ejercicio, se observaron reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, compatibles con un aumento de los efectos reductores de la presión arterial de los nitratos por la administración de tadalafilo.

Efectos sobre la visión
Dosis orales únicas de inhibidores de la fosfodiesterasa demostraron un deterioro transitorio relacionado con la dosis de la discriminación de los colores (azul/verde), mediante la prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell, con efectos máximos cerca del momento de los niveles máximos en plasma. Esta observación es compatible con la inhibición de la PDE6, que participa en la fototransducción en la retina. En un estudio para evaluar los efectos de una sola dosis de 40 mg de tadalafilo sobre la visión (N=59), no se observaron efectos sobre la agudeza visual, la presión intraocular ni en la pupilometría. Entre todos los estudios clínicos con CIALIS, rara vez se informaron cambios de la visión de los colores (menos del 0,1% de los pacientes).

Efectos sobre las características de los espermatozoides
Se realizaron tres estudios en hombres para evaluar el posible efecto sobre las características de los espermatozoides de 10 mg de tadalafilo (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados a diario. No hubo efectos adversos sobre la morfología de los espermatozoides ni sobre la movilidad de los mismos en ningunos de estos tres estudios. En el estudio con 10 mg de tadalafilo durante 6 meses y en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 9 meses, los resultados mostraron una disminución en las concentraciones medias de espermatozoides con respecto al placebo, aunque las diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no se vio en el estudio de 20 mg de tadalafilo durante 6 meses. Tampoco hubo efectos adversos en las concentraciones medias de hormonas reproductivas, testosterona, hormona luteinizante u hormona foliculoestimulante ni con 10 ni con 20 mg de tadalafilo en comparación con placebo.

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca
Se evaluó el efecto de una sola dosis de 100 mg de tadalafilo sobre el intervalo QT en el momento de la concentración máxima de tadalafilo en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y fármaco activo (ibutilida intravenosa) en 90 hombres sanos de entre 18 y 53 años. El cambio medio en el QT_c (corrección de QT de Fridericia) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 3,5 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,9; 5,1). El cambio medio en el QT_c (corrección de QT individual) para el tadalafilo, en relación con el placebo, fue de 2,8 milisegundos (IC del 90% bilateral=1,2; 4,4). Se eligió una dosis de 100 mg de tadalafilo (5 veces mayor que la dosis recomendada) porque esta dosis produce exposiciones que cubren las observadas con la administración conjunta de tadalafilo e inhibidores potentes de la CYP3A4 o las observadas en la insuficiencia renal. En este estudio, el aumento medio en la frecuencia cardíaca asociado con una dosis de 100 mg de tadalafilo en comparación con placebo fue de 3,1 latidos por minuto.

Farmacocinética
En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición al tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se logran dentro de los 5 días con la administración una vez por día y la exposición es aproximadamente 1,6 veces mayor que después de una sola dosis.
Absorción — después de la administración de una sola dosis oral, la concentración plasmática máxima observada ($C_{máx}$) de tadalafilo se logra entre los 30 minutos y las 6 horas (mediana de tiempo de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafilo después de la administración oral.
La velocidad y el grado de absorción del tadalafilo no se ven afectados por los alimentos; por lo tanto CIALIS se puede tomar con o sin alimentos.
Distribución — el volumen medio aparente de distribución tras la administración oral es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafilo se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafilo en plasma se une a proteínas.
Menos del 0,0005% de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.
Metabolismo — el tadalafilo es metabolizado principalmente por la CYP3A4 en un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre metilación y glucuronidación extensas para formar el metilcatecol y el conjugado glucurónido de metilcatecol, respectivamente. El metabolito circulante principal es el glucurónido de metilcatecol. Las concentraciones de metilcatecol son inferiores al 10% de las concentraciones del glucurónido. Los datos in vitro sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.
Eliminación — la depuración oral media del tadalafilo es de 2,5 L/hr y la vida media terminal promedio es de 17,5 horas en sujetos sanos. El tadalafilo se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente en las heces (alrededor del 61% de la dosis) y en menor grado en la orina (alrededor del 36% de la dosis).
Uso en ancianos —sujetos ancianos sanos de sexo masculino (de 65 años o más) tuvieron una menor depuración oral de tadalafilo, lo que da como resultado una exposición 25% mayor (AUC) sin efectos sobre la $C_{máx}$ en relación con la observada en sujetos sanos de 19 a 45 años de edad. No se justifica un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la mayor sensibilidad a los medicamentos de algunas personas mayores *[ver Uso en poblaciones específicas]*.
Uso en niños — el tadalafilo no se evaluó en personas menores de 18 años *[ver Uso en poblaciones específicas]*.

ROMINA LAURINO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 113 MESA DE ENTRADAS

Pacientes con diabetes mellitus - en pacientes de sexo masculino con diabetes mellitus después de una dosis de 10 mg de tadalafilo, la exposición (AUC) se redujo aproximadamente un 19% y la $C_{máx}$ fue un 5% menor que la observada en sujetos sanos. No se justifica un ajuste de la dosis.
Pacientes con BPH — En pacientes con BPH después de dosis únicas y múltiples de 20 mg de tadalafilo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la exposición (AUC y $C_{máx}$) entre sujetos ancianos (70 a 85 años) y más jóvenes (≤60 años de edad). No se justifica un ajuste de la dosis.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis — El tadalafilo no fue carcinogénico en ratas ni ratones cuando se administró a diario durante 2 años en dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, determinadas por el AUC de tadalafilo libre, fueron aproximadamente 10 veces para los ratones y 14 y 26 veces para las ratas macho y hembra, respectivamente, mayores que la exposición en humanos de sexo masculino que recibieron de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg.
Mutagénesis — El tadalafilo no fue mutagénico en las pruebas bacterianas de Ames *in vitro* ni en la prueba de mutación directa en células de linfoma de ratón. El tadalafilo no fue clastogénico en la prueba de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos ni en las pruebas de micronúcleos en ratas *in vivo*.
Deterioro de la fertilidad — No hubo efectos sobre la fertilidad, el desempeño reproductivo ni la morfología de los órganos reproductores de ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de tadalafilo de hasta 400 mg/kg/día, dosis que produjeron AUCs para el tadalafilo libre de 14 veces para los machos o 26 veces para las hembras mayores que las exposiciones observadas en seres humanos de sexo masculino que recibieron la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg. En perros Beagle que recibieron tadalafilo a diario durante 3 a 12 meses, se observó degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en el 20-100% de los perros, lo que produjo una disminución de la espermatogénesis en el 40-75% de los perros que recibieron dosis ≥10 mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el AUC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOEL por sus siglas en inglés) (10 mg/kg/día) para tadalafilo libre fue similar a la esperada en humanos con la MRHD de 20 mg.
No hubo hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratas ni ratones tratados con dosis de hasta 400 mg/kg/día durante 2 años.

Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios en animales revelaron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafilo. En ratones y ratas se observó necrosis linfoide y hemorragia en el bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos con una exposición a tadalafilo libre de 2 a 33 veces mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En perros se observó una mayor incidencia de arteritis diseminada en estudios de 1 y 6 meses de duración con una exposición a tadalafilo libre de 1 a 54 mayor que la exposición en seres humanos (AUC) con la MRHD de 20 mg. En un estudio de 12 meses en perros no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros presentaron disminución marcada de glóbulos blancos (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con señales inflamatorias ante exposiciones a tadalafilo libre aproximadamente 14 a 18 veces mayores que la exposición en seres humanos con la MRHD de 20 mg. Los hallazgos anormales en los glóbulos blancos se revirtieron a las 2 semanas de interrumpido el tratamiento.

ROMINA LAURINO

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

ESTUDIOS CLÍNICOS

CIALIS para uso según necesidad

Se evaluaron la eficacia y la seguridad del tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en 22 estudios clínicos de hasta 24 semanas de duración, en los que participaron más de 4000 pacientes. CIALIS, cuando se tomó según necesidad hasta una vez al día, demostró ser eficaz para mejorar la función eréctil de hombres con disfunción eréctil (DE).

CIALIS se estudió en la población general con DE en 7 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con diseño de grupos paralelos, de 12 semanas de duración. Dos de estos estudios se realizaron en los Estados Unidos y 5 se efectuaron en centros fuera de los EE.UU. Se realizaron estudios adicionales de eficacia y seguridad en pacientes con DE y diabetes mellitus y en pacientes que presentaron un estado de DE posterior a una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios.

En estos 7 estudios, se tomó CIALIS según necesidad, en dosis que variaron entre 2,5 y 20 mg, hasta una vez al día. Los pacientes podían elegir el período entre la administración de la dosis y el momento de intentar mantener relaciones sexuales. No se restringió el consumo de alimentos ni de alcohol.

Se utilizaron varias herramientas para evaluar el efecto de CIALIS sobre la función eréctil. Los 3 criterios principales de valoración fueron el dominio de función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF) y las preguntas 2 y 3 del Perfil de Encuentros Sexuales (SEP). El IIEF es un cuestionario de recordación que abarca 4 semanas que se administró al final de un período inicial sin tratamiento y posteriormente en las visitas de seguimiento después de la aleatorización. El dominio de FE del IIEF tiene una puntuación total de 30 puntos, donde los puntajes mayores reflejan una mejor función eréctil. El SEP es un diario donde los pacientes registran cada intento de relación sexual durante todo el estudio. La pregunta 2 del SEP es "¿Logró introducir el pene en la vagina de su compañera?" La pregunta 3 del SEP es "¿La erección duró lo suficiente para tener una relación sexual satisfactoria?" Para cada paciente se obtiene el porcentaje total de intentos exitosos de introducción del pene en la vagina (SEP2) y de mantener la erección para lograr una relación sexual satisfactoria (SEP3).

Resultados de la población general con DE en ensayos fuera de los EE.UU. — Los 5 estudios principales de eficacia y seguridad realizados en la población general con DE fuera de los EE.UU. incluyeron 1112 pacientes, con una media de edad de 59 años (rango 21 a 82 años). La población era 76% blanca, 1% negra, 3% hispana y 20% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (90%) informó DE de al menos 1 año de duración. En estos 5 estudios, la administración de 5, 10 y 20 mg de CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en las 3 variables de eficacia primaria. El efecto terapéutico de CIALIS no disminuyó con el tiempo. Además, hubo mejorías en los puntajes del dominio de EF, en las tasas de éxito basadas en las preguntas 2 y 3 del SEP y mejorías informadas por el paciente en las erecciones en todos los pacientes con DE de todos los grados de gravedad mientras tomaron CIALIS, en comparación los pacientes que recibieron placebo.

Por lo tanto, en los 7 estudios primarios de eficacia y seguridad, CIALIS mostró mejorías estadísticamente significativas en la capacidad de los pacientes para lograr una erección suficiente para la penetración vaginal y mantener la erección lo suficiente para una relación sexual satisfactoria, según la medición del cuestionario del IIEF y los diarios del SEP.

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus — Se demostró que CIALIS era efectivo en el tratamiento de la DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en los 7 estudios primarios de eficacia en la población general con DE (N=235) y

ROMINA LAURINO
Apoderada
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADA

en un estudio que evaluó específicamente CIALIS en pacientes con DE y diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=216). En este estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con diseño de grupos paralelos, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

Resultados de eficacia en pacientes con DE después de prostatectomía radical — Se demostró que CIALIS es efectivo en el tratamiento de pacientes que desarrollaron DE después de prostatectomía radical con preservación de nervios. En un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, con diseño de grupos paralelos en esta población (N=303), CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

Resultados de los estudios para determinar el uso óptimo de CIALIS — Se realizaron varios estudios con el objetivo de determinar el uso óptimo de CIALIS en el tratamiento de la DE. En uno de esos estudios se determinó el porcentaje de pacientes que tuvieron erecciones satisfactorias dentro de los 30 minutos de la administración. En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se aleatorizaron 223 pacientes para recibir placebo, 10 mg o 20 mg de CIALIS. Con un cronómetro, los pacientes registraron el tiempo hasta lograr una erección satisfactoria después de la administración de la dosis. Se definió erección satisfactoria como al menos 1 erección en 4 intentos que derivó en una relación sexual satisfactoria. A los 30 minutos o antes, el 35% (26/74), el 38% (28/74) y el 52% (39/75) de los pacientes en los grupos de placebo, 10 y 20 mg respectivamente, informaron erecciones satisfactorias según lo definido anteriormente.

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia de CIALIS en un momento determinado después de la administración de la dosis, específicamente a las 24 horas y a las 36 horas después de la administración.

En el primero de estos estudios, 348 pacientes con DE fueron aleatorizados para recibir placebo o 20 mg de CIALIS. Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos de relación sexual en total; 2 intentos debían tener lugar 24 horas después de la administración y 2 intentos completamente separados debían tener lugar a las 36 horas de la administración. Los resultados demostraron una diferencia entre el grupo placebo y el grupo de CIALIS en cada uno de los momentos preestablecidos. A las 24 horas, (más específicamente entre 22 y 26 horas), 53/144 pacientes (37%) informaron al menos una relación sexual satisfactoria en el grupo placebo frente a 84/138 (61%) en el grupo que recibió 20 mg de CIALIS. A las 36 horas, (más específicamente entre 33 y 39 horas), 49/133 pacientes (37%) informaron al menos una relación sexual satisfactoria en el grupo placebo frente a 88/137 (64%) en el grupo que recibió 20 mg de CIALIS.

En el segundo de estos estudios, se aleatorizaron 483 pacientes de manera uniforme a 1 de 6 grupos: 3 grupos de administración de dosis diferentes (placebo, 10 mg o 20 mg de CIALIS) a los que se indicó que intentaran tener relaciones sexuales en 2 momentos diferentes (24 y 36 horas después de la administración de la dosis). Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos separados con la dosis asignada y en el momento establecido. En este estudio, los resultados demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo placebo y los grupos tratados con CIALIS en cada uno de los momentos preestablecidos. A las 24 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que dieron lugar a una relación sexual satisfactoria fue del 42, 56 y 67% para los grupos placebo, 10 mg y 20 mg de CIALIS, respectivamente. A las 36 horas el porcentaje medio de intentos por paciente que dieron lugar a una relación sexual satisfactoria fue del 33, 56 y 62% para los grupos placebo, 10 mg y 20 mg de CIALIS, respectivamente.

ROMINA [illegible]
ELI LILLY [illegible]

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

CIALIS para uso una vez al día para DE

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la disfunción eréctil en 2 estudios clínicos de 12 semanas de duración y 1 estudio clínico de 24 semanas de duración en los que participó un total de 853 pacientes. CIALIS, cuando se tomó una vez al día, demostró ser eficaz para mejorar la función eréctil de hombres con disfunción eréctil (DE).

CIALIS se estudió en la población general con DE en 2 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con diseño de grupos paralelos de 12 y 24 semanas de duración respectivamente. Uno de estos estudios se realizó en los Estados Unidos y el otro se realizó en centros fuera de los EE.UU. Se realizó un estudio adicional de eficacia y seguridad en pacientes con DE y diabetes mellitus. CIALIS se tomó una vez al día en dosis que variaron entre 2,5 y 10 mg. No se restringió el consumo de alimentos ni de alcohol. El momento de la actividad sexual no se limitó en relación al momento en que los pacientes tomaban Cialis.

Resultados de la población general con DE – el estudio primario de eficacia y seguridad en los EE.UU. incluyó un total de 287 pacientes, con una media de edad de 59 años (rango 25 a 82 años). La población era 86% blanca, 6% negra, 6% hispana y 2% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (>96%) informó DE de al menos 1 año de duración.

El estudio primario de eficacia y seguridad realizado fuera de los EE.UU. incluyó 268 pacientes, con una media de edad de 56 años (rango 21 a 78 años). La población era 86% blanca, 3% negra, 0,4% hispana y 10% de otras etnias, e incluyó pacientes con DE de distinta gravedad, etiología (orgánica, psicogénica, mixta) y con varias enfermedades concomitantes, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. El 93% de los pacientes informó de DE de al menos 1 año de duración.

En cada uno de estos estudios, realizados sin tener en cuenta el momento de administración de la dosis y de la relación sexual, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP. Cuando se tomó según las instrucciones, CIALIS fue efectivo para mejorar la función eréctil.

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

Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus — CIALIS para uso una vez al día demostró ser eficaz en el tratamiento de la DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en ambos estudios en la población general con DE (N=79). Un tercer estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con diseño de grupos paralelos incluyó sólo pacientes con DE con diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=298). En este tercer estudio, CIALIS demostró mejorías clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, determinadas por el dominio FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de los signos y síntomas de BPH en 3 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multinacionales, doble ciego, controlados con placebo, de diseño paralelo, de 12 semanas de

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

duración. Dos de estos estudios se realizaron en hombres con BPH y un estudio fue específico para hombres con DE más BPH. El primer estudio (Estudio J) aleatorizó 1058 pacientes para recibir ya sea CIALIS 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ó 20 mg para uso una vez al día o placebo. El segundo estudio (Estudio K) aleatorizó 325 pacientes para recibir ya sea CIALIS 5 mg para uso una vez al día o placebo. La población total del estudio era 87% de raza blanca, 2% de raza negra, 11% de otras razas; el 15% era de etnia hispana. Se incluyeron pacientes con múltiples enfermedades concomitantes como por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares.

El criterio principal de valoración de la eficacia en los dos estudios que evaluaron el efecto de CIALIS para los signos y síntomas de BPH fue el Puntaje Internacional para Síntomas de Próstata (IPSS, *por sus siglas en inglés*), un cuestionario de recordación de 4 semanas que se administró al inicio y al final del período introductorio con placebo y posteriormente en las visitas de seguimiento después de la aleatorización. El IPSS evalúa la gravedad de los síntomas irritativos (frecuencia, urgencia, nocturia) y síntomas obstructivos (vaciamiento incompleto, intermitencia, chorro miccional débil, y esfuerzo para orinar), con puntajes que variaron de 0 a 35; los puntajes numéricos mayores representan mayor gravedad. La tasa de flujo urinario máximo ($Q_{máx}$), una medida objetiva del flujo urinario, se evaluó como criterio de valoración secundario de eficacia en el Estudio J y como criterio de valoración de seguridad en el Estudio K.

En cada uno de estos 2 estudios, CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo una mejoría estadísticamente significativa en el IPSS total en comparación con el placebo. La media del IPSS total reveló una reducción a partir de la primera observación programada (4 semanas) en el Estudio K y continuó disminuida durante 12 semanas.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día en DE con BPH

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la BPH en pacientes con ambas afecciones en un estudio controlado con placebo, multinacional, doble ciego, de grupos paralelos que aleatorizó 606 pacientes para recibir ya sea CIALIS 2,5 mg, 5 mg, para uso una vez al día o placebo. La gravedad de la DE varió de leve a grave y la gravedad de la BPH varió de moderada a grave. La población total del estudio tenía una media de edad de 63 años (rango 45 a 83) y el 93% era de raza blanca, el 4% de raza negra, el 3% de otras razas; el 16% era de etnia hispana. Se incluyeron pacientes con múltiples comorbilidades como por ejemplo diabetes mellitus, hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares.

En este estudio, las covariables primarias fueron el IPSS total y el puntaje del dominio función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, *por sus siglas en inglés*). Uno de los criterios de valoración secundarios esenciales en este estudio fue la Pregunta 3 del diario del Perfil de Encuentros Sexuales (SEP3). El momento de la actividad sexual no se limitó con respecto al momento en que los pacientes tomaban CIALIS.

CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo mejorías estadísticamente significativas en el IPSS total y en el dominio FE del cuestionario del IIEF. CIALIS 5 mg para uso una vez al día produjo una mejoría estadísticamente significativa en la SEP3. CIALIS 2,5 mg no produjo mejoría estadísticamente significativa en el IPSS total.

ROMINA MAURIÑO
ABOGADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC. SUC. ARGENTINA

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
No partir los comprimidos de CIALIS; se deberá tomar la dosis entera.

CIALIS para uso según necesidad en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para uso según necesidad en la mayoría de los pacientes es de 10 mg, tomada antes de la actividad sexual prevista.
- Se podrá aumentar la dosis a 20 mg o reducirla a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día en la mayoría de los pacientes.
- Se demostró que CIALIS para uso según necesidad mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de la administración. Por consiguiente, esto deberá tenerse en cuenta al asesorar a los pacientes sobre el uso óptimo de CIALIS.

CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil es de 2,5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual.
- La dosis de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil puede aumentarse a 5 mg, de acuerdo con la eficacia y tolerabilidad individual.

CIALIS para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna
La dosis recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días

CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna
La dosis recomendada de CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente del momento de la actividad sexual

Uso con las comidas
CIALIS puede tomarse independientemente de las comidas.

Uso en poblaciones específicas
Insuficiencia renal
CIALIS para uso según necesidad

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez por día, y la dosis máxima es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: La dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas *[ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]*.

CIALIS para uso una vez al día
Disfunción eréctil

- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda CIALIS para uso una vez al día *[ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]*.

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil/Hiperplasia prostática benigna

- Depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min: Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg. Podrá considerarse un aumento a 5 mg de acuerdo con la respuesta individual.
- Depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o en hemodiálisis: No se recomienda CIALIS para uso una vez al día *[ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]*.

Insuficiencia hepática

CIALIS para uso según necesidad

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): La dosis no deberá exceder 10 mg una vez al día. El uso de CIALIS una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático y por consiguiente, se recomienda cautela.
- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de CIALIS *[ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]*.

CIALIS para uso una vez al día

- Leve o moderado (Child Pugh Clase A o B): El uso de CIALIS una vez al día no se ha evaluado exhaustivamente en pacientes con deterioro hepático. Por consiguiente, se recomienda cautela si se indica CIALIS para uso una vez al día en estos pacientes.
- Grave (Child Pugh Clase C): No se recomienda el uso de CIALIS *[ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas]*.

Medicaciones concomitantes

Nitratos

El uso simultáneo de nitratos en cualquiera de sus formas está contraindicado *[ver Contraindicaciones]*.

Alfabloqueantes

DE — Cuando CIALIS se coadministra con un alfabloqueante en pacientes tratados por DE, los pacientes deberán estar recibiendo un alfabloqueante a una dosis estable antes de iniciar el tratamiento, y CIALIS deberá instituirse a la dosis mínima recomendada *[ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica]*.

BPH — No se recomienda el uso de CIALIS combinado con alfabloqueantes para el tratamiento de la BPH *[ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas y Farmacología Clínica]*.

Inhibidores de la CYP3A4

CIALIS para uso según necesidad — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es 10 mg, no más de una vez cada 72 horas *[ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas]*.

CIALIS para uso una vez al día — Para pacientes que toman simultáneamente inhibidores potentes de la CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es 2,5 mg *[ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas]*.

ROMINA LAURIÑO

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

A.N.M.A.T. FOLIO ..... MESA DE ENTRADAS

CONTRAINDICACIONES

Nitratos

Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de manera regular y/o intermitente. En estudios farmacológicos clínicos, CIALIS ha mostrado que incrementa el efecto hipotensor de los nitratos. Se piensa que es el resultado de los efectos combinados de los nitratos y CIALIS sobre la vía del óxido nítrico / guanosin monofosfao cíclico (cGMP).

Reacciones de hipersensibilidad

CIALIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad seria conocida al tadalafilo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa *[ver Reacciones Adversas]*.

Enfermedades cardiovasculares

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 últimos 6 meses.
- pacientes con arritmias no controladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm Hg), o hipertensión no controlada (>170/100 mm Hg).
- pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil y de la hiperplasia prostática benigna debe incluir una evaluación médica apropiada para identificar las causas potenciales subyacentes, así como las opciones de tratamiento.

Antes de recetar CIALIS, es importante considerar lo siguiente:

Cardiovascular

Los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, que incluyan CIALIS, no deben ser usados en hombres para quienes la actividad sexual sea desaconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. A los pacientes que experimenten síntomas al comenzar la actividad sexual, se les debe aconsejar que se abstengan de continuar con la actividad sexual y busquen atención médica de inmediato.
Los médicos deberán explicar a los pacientes sobre la acción correcta a tomar en caso que presenten angina de pecho que requiera un tratamiento con nitroglicerina, después de haber tomado CIALIS. En el caso de un paciente que haya tomado CIALIS, cuando se considera que la administración de nitrato es médicamente necesaria para una situación con riesgo de muerte, deben haber pasado por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. No obstante, en dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta vigilancia médica con monitoreo hemodinámico apropiado. Por lo tanto, los pacientes que experimenten angina de pecho después

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

de haber tomado CIALIS deben buscar atención médica de inmediato *[Ver Contraindicaciones]*.
Los pacientes con obstrucción dinámica ventricular izquierda, (por ejemplo, estenosis aórtica, y estenosis sub-aórtica hipertrófica ideopática) pueden ser sensibles a la acción de vasodilatadores, incluyendo inhibidores de PDE5.

Al igual que con otros inhibidores de PDE5, el tadalafilo tiene leves propiedades vaso-dilatadoras sistémicas que pueden ocasionar un descenso transitorio de la presión arterial. En un estudio farmacológico clínico, tadalafilo de 20 mg dio como resultado un descenso de la media máxima en la presión arterial en posición supina, con relación al placebo, de 1.6/0.8 mmHg en sujetos sanos. Aunque este efecto no debe tener consecuencias en la mayoría de pacientes, antes de recetar CIALIS, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados de manera adversa por dichos efectos vaso-dilatadores. Los pacientes con grave descontrol autónomo de la presión arterial pueden ser especialmente sensibles a los vasodilatadores, incluyendo los inhibidores de PDE5.

Potencial para Interacciones Medicamentosas cuando se está tomando CIALIS una vez al día
Los médicos deben ser conscientes que CIALIS **una vez al día** proporciona niveles de tadalafilo continuos en plasma y se debe tener en cuenta cuando se evalúa el potencial de interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, nitratos, bloqueadores alfa, anti-hipertensores e inhibidores potentes de CYP3A4) y con el consumo abundante de alcohol.

Erección Prolongada
Ha habido muy pocos informes de erecciones prolongadas por más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas con más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede dar como resultado un daño irreversible al tejido eréctil. Los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas, ya sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia.
CIALIS debe ser usado con cautela en pacientes que tengan enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple, o leucemia), o en pacientes con deformación anatómica del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa, o enfermedad de Peyronie).

Ojos
Los médicos deben advertir a los pacientes que interrumpan el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, y busquen atención médica en caso de una pérdida de visión súbita en uno o en ambos ojos. Dicho evento ~~Eso~~ puede ser un síntoma de neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION por sus siglas en inglés), una causa de disminución en la visión que incluye la pérdida permanente de la visión que ha sido informada en muy pocos casos después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores. Los médicos también deben explicar a los pacientes sobre el incremento de riesgo de NAION en individuos que ya han padecido de NAION en un ojo, incluyendo si dichos individuos pudieran ser afectados de manera adversa por el uso de vaso-dilatadores tales como los inhibidores de PDE5 *[ver Reacciones Adversas]*.

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
EU LILLY INTERSBRICA INC SUC ARGENTINA

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con retinopatías degenerativas hereditarias conocidas, incluyendo retinitis pigmentosa, y por ello no se recomienda el uso en estos pacientes.

Pérdida Súbita de la Audición
Los médicos deben recomendar a los pacientes que dejen de tomar los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, y buscar atención médica de inmediato en caso de una disminución súbita o pérdida de la audición. Estos casos que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han informado que estos síntomas se presentan en asociación temporal con la toma de inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS. No es posible determinar si estos hechos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5 o con otros factores *[ver Reacciones Adversas]*.

Bloqueadores alfa y Antihipertensivos
Los médicos deben explicar a los pacientes sobre el potencial de CIALIS para incrementar el efecto hipotensor de los bloqueadores alfa y medicamentos anti-hipertensivos.
Se aconseja tener cuidado cuando se administran simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Tanto los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS, como los agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos son vaso-dilatadores con efectos hipotensores. Cuando se combinan vaso-dilatadores, se puede esperar un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial de manera importante, lo que puede llevar a una hipotensión sintomática (por ejemplo, desmayo). Se debe tener en cuenta lo siguiente:

Disfunción Eréctil

- Los pacientes deben encontrarse estables en la terapia con bloqueadores alfa antes de comenzar el uso del inhibidor de PDE5. Los pacientes que muestran inestabilidad hemodinámica únicamente con terapia con bloqueadores alfa, tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.
- En aquellos pacientes que se encuentran estables con la terapia con bloqueadores alfa, se debe comenzar con los inhibidores de PDE5 en las dosis mínimas recomendadas.
- En aquellos pacientes que ya se encuentran tomando una dosis óptima de inhibidor de PDE5, la terapia con bloqueadores alfa se debe comenzar con la dosis mínima. El aumento escalonado en la dosis del bloqueador alfa puede asociarse con un incremento en la disminución de la presión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.
- La seguridad en el uso combinado de inhibidores PDE5 y bloqueadores alfa puede verse afectada por otras variables, incluyendo la disminución del volumen intravascular y otros fármacos anti hipertensivos *[Ver Posología y Administración e Interacciones Medicamentosas]*.

Hiperplasia prostática benigna

- La eficacia de la administración simultánea de un bloqueador alfa y CIALIS para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna no se ha estudiado adecuadamente, y debido a los posibles efectos vasodilatadores del uso combinado que llevan a una reducción de la presión arterial, no se recomienda la combinación de CIALIS y bloqueadores alfa para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

ROMINA LAURINO
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

- Los pacientes en tratamiento con bloqueadores alfas por hiperplasia prostática benigna deberán interrumpir su bloqueador alfa por lo menos un día antes de iniciar CIALIS para uso una vez al día en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

Insuficiencia Renal

CIALIS para uso según necesidad

CIALIS deberá limitarse a 5 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min o enfermedad renal terminal en hemodiálisis. La dosis inicial de CIALIS en pacientes con depuración de creatinina 30 – 50 mL/min deberá ser de 5 mg no más de una vez al día, y la dosis máxima deberá limitarse a 10 mg no más de una vez cada 48 horas. *[Ver Uso en Poblaciones Específicas].*

CIALIS para uso una vez al día

Disfunción Eréctil

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min *[Ver Uso en Poblaciones Específicas].*

Hiperplasia Prostática Benigna y Disfunción Eréctil / Hiperplasia Prostática Benigna

Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la escasa experiencia clínica, y a la imposibilidad de incidir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso una vez al día en pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. En pacientes con depuración de creatinina 30-50 mL/min, iniciar con una dosis de 2,5 mg una vez al día, y aumentarla a 5 mg una vez al día según la respuesta individual *[Ver Posología y Administración, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica].*

Insuficiencia Hepática

CIALIS para uso según necesidad

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado, la dosis de CIALIS no deberá exceder 10 mg. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo *[ver Uso en Poblaciones Específicas].*

CIALIS para uso una vez al día

No se ha evaluado exhaustivamente el uso de CIALIS una vez al día en pacientes con deterioro hepático leve o moderado. Por lo tanto, se recomienda precaución si se indica CIALIS para uso una vez al día en estos pacientes. Debido a que no hay información suficiente sobre pacientes con deterioro hepático grave, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo *[ver Uso en Poblaciones Específicas].*

Alcohol

Los pacientes deben tener en cuenta que tanto el alcohol como el CIALIS, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman de manera combinada, los efectos hipotensores de cada compuesto individual pueden verse incrementados. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que un consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con CIALIS puede incrementar el potencial para producir signos y síntomas ortostáticos incluyendo un incremento en las pulsaciones, disminución en la presión arterial ortostática, mareos y cefaleas.

ROMINA LAURINO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

Uso Concomitante de Inhibidores Potentes de Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
CIALIS es metabolizado predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de CIALIS debe ser limitada a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 tales como ritonavir, ketoconazol e itraconazol. En pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A4 y CIALIS de Una Dosis Diaria, la dosis de CIALIS no debe exceder 2.5 mg.

Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otras Terapias para la Disfunción Eréctil
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de CIALIS con otros inhibidores de la PDE5 ni con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes que no tomen CIALIS con otros inhibidores de la PDE5.

Efectos en el Sangrado
Los estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafilo es un inhibidor selectivo de PDE5. El PDE5 se encuentra en las plaquetas. Cuando se administra en combinación con aspirina, el tadalafilo 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado, comparado con el efecto que la aspirina causa por si sola. CIALIS no ha sido administrado a pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa significativa. Aunque CIALIS no ha mostrado que incremente el tiempo de sangrado en sujetos sanos, el uso en pacientes con problemas de sangrado o úlcera péptica activa de importancia debe basarse en una evaluación cuidadosa del costo-beneficio y con mucho cuidado.

Asesoramiento a Pacientes acerca de Enfermedades de Transmisión Sexual
El uso de CIALIS no brinda protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el aconsejar a los pacientes acerca de las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Consideración de otras afecciones urológicas antes de iniciar el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna
Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS para BPH, se deberán considerar otras afecciones urológicas que pueden causar síntomas similares. Además, el cáncer de próstata y la BPH pueden coexistir.

REACCIONES ADVERSAS
Experiencia en Estudios Clínicos
Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones sumamente variadas, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en las pruebas clínicas de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica médica.
Tadalafilo se administró a más de 9000 hombres durante los estudios clínicos a nivel mundial. En las pruebas de CIALIS para uso una vez al día, un total de 1434 fueron tratados por 6 meses, 905 por un año, y 115 por 2 años. Para CIALIS para uso según necesidad, se trataron más de 1300 sujetos por 6 meses por lo menos, y 1000 sujetos por un año.

ROMINA LA MUSNO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO ..... MESA DE ENTRADAS

CIALIS para uso según necesidad en la DE

En ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo de 12 semanas de duración, la media de edad fue 59 años (rango 22 a 88) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en pacientes tratados con tadalafilo 10 ó 20 mg fue del 3,1%, en comparación con el 1,4% en los pacientes tratados con placebo.

Cuando en los estudios clínicos controlados con placebo se lo tomó según la recomendación, se informaron las siguientes reacciones adversas (*ver* Tabla 1) para CIALIS para uso según necesidad:

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥2% de los pacientes tratados con CIALIS (10 ó 20 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en los ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo (incluido un estudio en pacientes con diabetes) para CIALIS para uso según necesidad en la DE

Reacción adversa	Placebo (N=476)	Tadalafilo 5 mg (N=151)	Tadalafilo 10 mg (N=394)	Tadalafilo 20 mg (N=365)
Cefalea	5%	11%	11%	15%
Dispepsia	1%	4%	8%	10%
Dolor de espalda	3%	3%	5%	6%
Mialgia	1%	1%	4%	3%
Congestión nasal	1%	2%	3%	3%
Enrojecimiento[a]	1%	2%	3%	3%
Dolor en extremidad	1%	1%	3%	3%

[a] El término enrojecimiento incluye: enrojecimiento facial y enrojecimiento

CIALIS para uso una vez al día en la Disfunción Eréctil

En tres estudios clínicos controlados con placebo, con una duración de 12 o 24 semanas, la edad media fue 58 años (rango de 21 a 82) y la tasa de discontinuidad debido a hechos adversos en los pacientes tratados con tadalafilo de 4.1%, comparada con 2.8% en el grupo de pacientes tratados con placebo.

Se informaron los siguientes eventos adversos (*ver Tabla 2 1*) en pruebas médicas de 12 semanas de duración.

Tabla 2: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥ 2% de Pacientes Tratados con CIALIS para uso una vez al día (2.5 o 5mg) y más Frecuente para Fármaco que Placebo en los Tres Estudios Clínicos Controlados por Placebo a las 12 semanas (Incluyendo un Estudio en Pacientes con Diabetes) para CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil.

Reacción Adversa	Placebo (N=248)	Tadalafilo 2.5 mg (N=196)	Tadalafilo 5 mg (N=304)
Cefalea	5%	3%	6%
Dispepsia	2%	4 3%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Infección del tracto respiratorio	1%	3%	3%

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICANA
SUC ARGENTINA

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

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

superior			
Ruborización	1%	1%	3%
Mialgia	1%	2%	2%
Tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor en extremidades	0%	1%	2%
Infección al tracto urinario	0%	2%	0%
Reflujo gastrointestinal	0%	2%	1%
Dolor abdominal	0%	2%	1%

Los siguientes hechos adversos fueron informados *(ver Tabla 3 ~~2~~)* en tratamiento de 24 semanas en un estudio clínico controlado con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por >_2% de Pacientes Tratados con CIALIS para uso una vez al día (2.5 o 5mg) y más Frecuente para Fármaco que Placebo en Un Estudio Clínico Controlado por Placebo con Duración del Tratamiento de 24 semanas para CIALIS para uso una vez al día en la disfunción eréctil.

Reacción Adversa	Placebo (N=94)	Tadalafilo 2.5 mg (N=96)	Tadalafilo 5 mg (N=97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis	2%	3%	5%
Dolor de espalda	3%	5%	2%
Infección del tracto respiratorio superior	0%	3%	4%
Dispepsia	1%	4%	1%
Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico	0%	3%	2%
Mialgia	2%	4%	1%
Hipertensión	0%	1%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

CIALIS para uso una vez al día en la Hiperplasia Prostática Benigna y la Disfunción Eréctil con Hiperplasia Prostática Benigna

En tres estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, dos en pacientes con BPH y uno en pacientes con DE más BPH, la media de edad fue 63 años (rango 44 a 93) y la tasa de discontinuación por eventos adversos en los pacientes tratados con tadalafilo fue del 3,6% en comparación con el 1,6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación informadas por lo menos por 2 pacientes tratados con tadalafilo incluyeron cefalea, dolor abdominal superior, y mialgia. Se informaron las siguientes reacciones adversas (*ver* Tabla 4).

ROMINA I. MURINO
ELI LILLY

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

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento informadas por ≥1% de los pacientes tratados con CIALIS para uso una vez al día (5 mg) y más frecuentes con el fármaco que con el placebo en tres estudios clínicos controlados con placebo de tratamiento durante 12 semanas (incluidos dos estudios para CIALIS para uso una vez al día en la BPH y un estudio para DE más BPH

Reacción adversa	Placebo (N=576)	Tadalafilo 5 mg (N=581)
Cefalea	2,3%	4,1%
Dispepsia	0,2%	2,4%
Dolor de espalda	1,4%	2,4%
Nasofaringitis	1,6%	2,1%
Diarrea	1,0%	1,4%
Dolor en extremidad	0,0%	1,4%
Mialgia	0,3%	1,2%
Mareos	0,5%	1,0%

Otras reacciones adversas menos comunes (<1%) informadas en los estudios controlados de CIALIS para BPH o DE más BPH incluyeron: enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia, y espasmo muscular.

El dolor de espalda o mialgia fue reportado con las tasas de incidencia descritas en las Tablas 1 a 4. En las pruebas farmacológicas clínicas con tadalafilo, el dolor de espalda o mialgia se presenta generalmente de 12 a 24 horas después de la dosis y generalmente se solucionó dentro de las 48 horas. El dolor de espalda/mialgia asociado con el tratamiento con tadalafilo se caracterizó por un dolor muscular bilateral difuso en la zona lumbar baja, glúteos, muslo o toracolumbar que se exacerba en posición supina. En general, se reportó que el dolor era leve o moderado y se solucionó sin tratamiento médico, pero se informo de un dolor de espalda fuerte con baja frecuencia (<5% de todos los informes). Cuando fue necesario el tratamiento médico, fueron generalmente efectivos el acetaminofen o fármacos anti inflamatorios no esteroides; sin embargo, en un pequeño porcentaje de sujetos que requirieron tratamiento, se usó un narcótico suave (por ejemplo, codeína). En general, aproximadamente 0.5% de todos los sujetos tratados con CIALIS para uso según necesidad discontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/mialgia. En el estudio de extensión de etiqueta abierta de un año, se reportaron dolor de espalda y mialgia en 5.5% y 1.3% de pacientes, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluyendo mediciones por inflamación, lesión muscular, o daño renal no revelaron evidencias de patología médica subyacente importante. Las tasas de incidencia para CIALIS para uso una vez al día en Disfunción eréctil, hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil / hiperplasia prostática benigna se describen en las Tablas 2, 3 y 4. En los estudios de CIALIS para uso una vez al día, los eventos de dolor de espalda y mialgia fueron generalmente leves o moderados con una tasa de discontinuidad de <1% para todas las indicaciones.
A través de todos los estudios con cualquier dosis de CIALIS, los reportes sobre cambios en la visión de colores fueron escasos (<0.1% de los pacientes).
La siguiente sección identifica eventos adicionales, menos frecuentes (<2%) reportados en estudios clínicos controlados de CIALIS para uso una vez al día o para uso según necesidad. Una relación de causalidad de estos eventos con CIALIS es incierta. Se excluyen de esta lista aquellos eventos que fueron menores, sin ninguna relación verosímil con el uso del fármaco, y con reportes demasiado imprecisos para ser significativos:

ROMINA LAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

Organismo en general - astenia, edema facial, fatiga, dolor
Sistema Cardiovascular - angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto al miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia.
Sistema Digestivo - pruebas de función hepática anormal, sequedad de boca, disfagia, esofagitis, gastritis, aumento en GGTP (gama glutamil transpeptidasa), heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal.
Sistema Músculo-esquelético - artralgia, dolor de cuello
Sistema Nervioso - mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo.
Sistema Renal y Urinario – insuficiencia renal.
Sistema Respiratorio - disnea, epistaxis, faringitis
Piel y Anexos Cutáneos - prurito, erupción cutánea, sudoración
Oftalmológico - visión borrosa, cambios en la visión de color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento de lagrimeo, hinchazón de párpados.
Otológico - disminución súbita o pérdida de la audición, tinnitus
Sistema Urogenital - incremento de la erección, erección espontánea del pene.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso de CIALIS con posterioridad a su aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la medicación. Estos eventos han sido escogidos para ser incluidos ya sea debido a su gravedad, frecuencia de reportes, falta de una causa alternativa clara, o una combinación de estos factores.

Sistema Cardiovascular y cerebrovascular - Se han reportado después de la comercialización eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto al miocardio, muerte cardíaca súbita, accidente cerebro-vascular, dolor de pecho, palpitaciones, y taquicardia, en asociación temporal con el uso de tadalafilo.
La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Muchos de estos eventos se reportaron que ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual, y unos cuantos fueron reportados que ocurrieron después del uso de CIALIS y sin actividad sexual. Otros eventos se reportaron como ocurridos desde horas a días después del uso de CIALIS y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con CIALIS, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores, o con otros factores [*ver Advertencias y Precauciones*].

Organismo en general - reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, y dermatitis exfoliativa.
Sistema Nervioso - migraña, convulsiones y recurrencia de convulsiones y amnesia global transitoria.

Oftalmológico - defecto en el campo visual, oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal

ROMINA LAURONO
ABOGADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

En el período post-comercialización, la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una causa de disminución de la visión incluyendo la pérdida permanente de la visión, se ha reportado en raras ocasiones en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo CIALIS. La mayoría, pero no la totalidad de estos pacientes tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares para el desarrollo de NAION, incluyendo pero no necesariamente limitados a: la relación entre excavación y diámetro del disco ocular, edad por encima de los 50, diabetes, hipertensión, arteriopatía coronaria, hiperlipidemia, y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de PDE5, con los factores de riesgos vasculares subyacentes del paciente o con defectos anatómicos, con una combinación de estos factores, o con otros factores [*ver Advertencias y Precauciones*].

Otológicos - En el período post-comercialización, se han reportado casos de disminución súbita o pérdida de la audición en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS. En algunos de los casos, se reportaron condiciones médicas y otros factores que también pueden haber desempeñado un papel en los eventos otológicos adversos. En muchos casos, la información sobre seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de CIALIS, con los factores de riesgo subyacentes del paciente para la pérdida de adición, con una combinación de estos factores, o con otros factores [*ver Advertencias y Precauciones*].

Sistema Urogenital – priapismo [*ver Advertencias y Precauciones*].

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial para Interacciones Farmacodinámicas con CIALIS

Nitratos - Está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que estén usando cualquier forma de nitrato orgánico. En estudios farmacológicos clínicos, CIALIS ha mostrado que potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Para un paciente que haya tomado CIALIS, cuando se considera que la administración de nitrato es necesaria por razones médicas, para una situación con riesgo de muerte, deben haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerar la posibilidad de administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos solamente se pueden administrar bajo estricta supervisión médica con un apropiado monitoreo hemodinámico *[ver Posología y administración, Contraindicaciones y Farmacología clínica].*

Bloqueadores Alfa - Se aconseja tener cuidado cuando se administra simultáneamente inhibidores de PDE5 con bloqueadores alfa. Los inhibidores de PDE5, incluyendo CIALIS y agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos ya que ambos son vasodilatadores cuyo efecto es la disminución de la presión arterial. Cuando se usan vasodilatadores en combinación con otros, se puede esperar un efecto aditivo. Los estudios farmacológicos clínicos han sido realizados con co-administración de tadalafilo con doxazosina o tamsulosina. *[ver Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica]*

Antihipertensivos - Los inhibidores de PDE5, incluyendo el tadalafilo, son vasodilatadores sistémicos leves. Los estudios farmacológicos clínicos fueron realizados para evaluar el efecto de tadalafilo en la potenciación de los efectos de disminución de la presión arterial de ciertos medicamentos antihipertensivos escogidos (amlodipina, bloqueadores del receptor de la

ROXANA MAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 1320

angiotensina II, bendrofluazida, enalapril, y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones en la presión sanguínea luego de la co-administración de tadalafilo con estos agentes, en comparación con el placebo *[Ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica]*.

Alcohol - Tanto el alcohol como el tadalafilo, un inhibidor de PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman vasodilatadores leves combinados, podrían aumentar los efectos de disminución de la presión arterial de cada compuesto individual. El consumo importante de alcohol (es decir, 5 unidades o más) combinado con CIALIS puede aumentar las posibilidades de signos y síntomas ortostáticos, los cuales incluyen aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial en posición de pie, mareos y cefalea. El tadalafilo no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol, y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. *[Ver Advertencias y precauciones y Farmacología clínica]*.

Potencial para que Otros Fármacos Afecten a CIALIS

Antiácidos - La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafilo redujeron la tasa de absorción aparente de tadalafilo sin alterar la exposición (AUC) al tadalafilo.

Antagonistas H2 (por ejemplo, Nizatidina) - Un aumento en el pH gástrico producto de la administración de nizatidina no tuvo efecto importante en la farmacocinética.

Inhibidores de Citocromo P450 - CIALIS es un sustrato de la CYP3A4 y es predominantemente metabilizado por ésta isoenzima. Los estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden incrementar la exposición del tadalafilo.

CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol) - Ketoconazol (400 mg diario), un inhibidor selectivo y potente de CYP3A4, incrementó la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 312%, y Cmax en 22%, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Ketoconazol (200 mg. diario) incrementó la exposición de tadalafilo 10 mg. dosis única (AUC) en 107% y Cmax en 15%, relativo únicamente a los valores de tadalafilo 10 mg.
Aunque las interacciones específicas no han sido estudiadas, otros inhibidores de CYP3A4, tales como la eritromicina, itraconazoles, y jugo de uva, podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

Inhibidor de la Proteasa VIH - Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado sostenido), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6, incrementaron la exposición de tadalafilo 20 mg dosis única (AUC) en 32% con un 30% de reducción en Cmax, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Ritonavir (200 mg. dos veces al día) incrementó la exposición de tadalafilo 20 mg. dosis única (AUC) en 124%, sin cambios en Cmax, relativo a los valores de tadalafilo 20 mg. sólo. Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa VIH podrían incrementar la exposición del tadalafilo.

Inductores de Citocromo P450 - Los estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 pueden reducir la exposición del tadalafilo.

CYP3A4 (por ejemplo, Rifampicina) – Rifampicina (600 mg. diario) un inductor de CYP3A4 redujo la exposición de tadalafilo 10 mg. dosis única (AUC) en 88% y Cmax en 46%, relativo a los valores de tadalafilo 10 mg sólo. Aunque las interacciones específicas no han sido

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

estudiadas, otros inductores de CYP3A4, tales como la carbamazepina, fenitoina, y fenobarbital, podrían reducir la exposición del tadalafilo. No se justifica un ajuste de la dosis. La exposición reducida de tadalafilo con la co-administración de rifampicina u otros inductores de CYP3A4 pueden anticipar que disminuirá la eficacia de CIALIS para uso una vez al día; la magnitud de la disminución de la eficacia se desconoce.

Potencial para que CIALIS Afecte a Otros Fármacos

Aspirina - Tadalafilo no potenció el incremento en el tiempo de sangrado ocasionado por la aspirina.

Sustratos de Citocromo P450 - No se espera que CIALIS cause una inhibición clínicamente importante o una inducción de la depuración de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP). Los estudios han demostrado que el tadalafilo no inhibe ni induce las isoformas del P450, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1.

CYP1A2 (por ejemplo, Teofilina) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró tadalafilo a sujetos que tomaban teofilina, se observó un pequeño aumento (3 pulsaciones por minutos) de la frecuencia cardíaca asociado con la teofilina.

CYP2C9 (por ejemplo, Warfarina) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina, ni el tadalafilo afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducida por warfarina.

CYP3A4 (por ejemplo, Midazolam o Lovastatin) - Tadalafilo no tuvo efecto importante en la exposición (AUC) al midazolam o lovastatin.

Glicoproteina-P (por ejemplo, Digoxina) - La co-administración de tadalafilo (40 mg una vez al día) por 10 días no tuvo efecto importante en la farmacocinética constante de digoxina (0.25 mg/día) en sujetos sanos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo Categoría B - CIALIS (tadalafilo) no está indicado para uso en mujeres. No hay estudios adecuados y bien controlados de CIALIS en mujeres embarazadas. Los estudios sobre reproducción animal en ratas y ratones no revelaron evidencias de daño fetal.

Efectos No-teratogénicos - Los estudios en reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embiotoxicidad, o fetotoxicidad cuando se dio tadalafilo a ratas o ratones preñadas en exposiciones de hasta 11 veces la máxima dosis recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 20 mg/día durante la organogenesis. En uno de dos estudios de desarrollo perinatal/postnatal en ratas, la supervivencia de las crías después del parto disminuyó luego de la exposición materna a dosis de tadalafilo más de 10 veces mayores que la MRHD basada en el AUC. Se observaron signos de toxicidad materna con dosis mayores a 16 veces la MRHD basada en el AUC. Las crías que sobrevivieron se desarrollaron y reprodujeron normalmente.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas con dosis de 60, 200, y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la sobrevida posnatal de las crías. El nivel sin efectos adversos

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

ANMAT FOLIO MESA DE ENTRADAS

observados (NOEL) para toxicidad materna fue 200 mg/kg/día y para toxicidad del desarrollo fue 30 mg/kg/día. Esto da múltiplos de exposición de aproximadamente 16 y 10 veces el AUC en humanos para la MRHD de 20 mg, respectivamente.
El tadalafilo y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo cual da lugar a exposición fetal en las ratas.

Lactancia
CIALIS no está indicado para uso en mujeres. Se desconoce si el tadalafilo se excreta en la lecha materna. Mientras que el tadalafilo o algún metabolito de tadalafilo fue excretado en la leche materna de las ratas, los niveles del fármaco en la leche animal no pueden predecir los niveles del fármaco en la leche materna humana.

El tadalafilo y/o sus metabolitos se excretaron en la leche de ratas lactantes en concentraciones aproximadamente 2,4 veces mayores que las halladas en plasma.

Uso Pediátrico
CIALIS no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Uso Geriátrico
Del número total de sujetos en estudios clínicos sobre tadalafilo, aproximadamente el 25% tenía 65 años de edad o más, mientras que aproximadamente el 3% tenía 75 años o más. Del número total de sujetos en los estudios clínicos de tadalafilo en la BPH (incluido el estudio en DE/BPH), aproximadamente el 40% tenía más de 65 años, mientras que alrededor del 10% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en cuanto a eficacia y seguridad entre los sujetos mayores (>65 años y ≥75 años de edad) comparados con los sujetos menores (≤65 años de edad), por lo tanto no se justifica un ajuste de dosis basado solamente en la edad. No obstante, hay que tener en cuenta que algunas personas mayores presentan mayor sensibilidad a los medicamentos.

Insuficiencia Hepática
En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (Clasificación Child-Pugh A o B) fue comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No hay datos disponibles para dosis mayores de 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática. Hay datos insuficientes para sujetos con insuficiencia hepática grave (Clasificación Child-Pugh C).

Insuficiencia Renal
En estudios de farmacología clínica con una sola dosis de tadalafilo (de 5 a 10 mg), la exposición al tadalafilo (AUC) se duplicó en sujetos con depuración de creatinina de 30 a 80 mL/min. En sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, la $C_{máx}$ se duplicó y el AUC aumentó entre 2,7 y 4,8 veces luego de una sola administración de 10 ó 20 mg de tadalafilo. La exposición al metilcatecol total (no conjugado más glucuronida) fue de 2 a 4 veces más alta en sujetos con insuficiencia renal, comparados con aquellos sujetos con función renal normal. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas con posterioridad a la dosis) contribuyó de manera insignificante a la eliminación del tadalafilo o metabolito. En un estudio farmacológico clínico (N=28) a una dosis de 10 mg. se reportó dolor de espalda como un efecto adverso limitante en pacientes varones con depuración de creatinina de 30 a 50 mL/min. A una

ROMINA LAMANNO
ELI LILLY
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

dosis de 5 mg, la incidencia y gravedad del dolor de espalda no fue significativamente diferente que en la población general. En pacientes con hemodiálisis que tomaban 10 o 20 mg de tadalafilo, no se reportaron casos de dolor de espalda. *[ver Dosis y Forma de Administración y Advertencias y Precauciones]*

SOBREDOSIS

Se han dado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos, y se han dado dosis múltiples diarias de hasta 100 mg. a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a aquellos vistos en dosis menores. En casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas regulares de apoyo, según se requiera. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo.
En Argentina: *ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones

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.

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

ARGENTINA: Venta bajo receta. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Cert. No. 50.797. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890 piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dir. Tec.: Dr. Livio Centanni. Farm. y Lic. en Cs. Químicas.

Fecha última revisión ANMAT: __/__/__

ROMINA LAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Información para el paciente

Cialis®
Tadalafilo
5 mg
Comprimidos recubiertos

Lea esta información importante antes de comenzar a tomar CIALIS y cada vez que obtenga una nueva receta. Puede haber información nueva. También puede serle útil compartir esta información con su pareja. Esta información no reemplaza la consulta al médico. Usted y su médico deberán conversar sobre CIALIS cuando comience a tomarlo y en los controles habituales. Si no comprende esta información, o tiene preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE CIALIS?

CIALIS puede hacer descender su presión arterial repentinamente a un nivel inseguro si se toma con ciertos otros medicamentos. Podría sentir mareos, desvanecerse o tener un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

No tome CIALIS si **toma cualquiera de los medicamentos llamados "nitratos."** Los nitratos comúnmente se usan para tratar la angina. La angina es un síntoma de enfermedad cardíaca y puede causar dolor en el pecho, la mandíbula, o irradiarse al brazo.

- Los medicamentos llamados nitratos incluyen nitroglicerina, que viene en comprimidos, aerosoles, pomadas, pastas, o parches. Los nitratos también pueden estar presentes en otros medicamentos como por ejemplo dinitrato de isosorbida o mononitrato de isosorbida. Algunas drogas recreativas denominadas "*poppers*" también contienen nitratos, como por ejemplo nitrito de amilo y nitrito de butilo.
- Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si sus medicamentos son nitratos. *Ver "¿Quién no debe tomar CIALIS?"*

Informe a todos sus médicos que toma CIALIS. Si necesita tratamiento médico de emergencia por un problema cardíaco, será importante que su médico sepa cuándo fue la última vez que tomó CIALIS.

Después de tomar un solo comprimido, parte del ingrediente activo de CIALIS permanece en su organismo durante más de 2 días. El ingrediente activo puede permanecer más tiempo si usted tiene problemas renales o hepáticos, o si está tomando ciertos otros medicamentos. *Ver "¿Pueden otros medicamentos influir en el efecto de CIALIS?".*

Interrumpa la actividad sexual y busque ayuda médica de inmediato si tiene síntomas como por ejemplo dolor de pecho, mareos, o náuseas durante las relaciones sexuales. La actividad sexual puede implicar un esfuerzo adicional para el corazón, especialmente si su corazón ya está débil por un ataque cardíaco o enfermedad cardíaca. *Ver también* ***"¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de CIALIS?"***

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS

¿QUÉ ES CIALIS?

CIALIS es un medicamento de venta bajo receta que se toma por vía oral para el tratamiento de:

- Hombres con disfunción eréctil (DE)
- Hombres con síntomas de hiperplasia prostática benigna (BPH por sus siglas en inglés)
- Hombres con DE y BPH

CIALIS para el tratamiento de la DE

La DE es una afección en la cual el pene no se llena con suficiente sangre para endurecerse y ensancharse cuando el hombre se excita sexualmente, o cuando no puede mantener una erección. Un hombre con dificultades para lograr o mantener una erección deberá consultar a su médico si la afección le preocupa. CIALIS puede ayudar a aumentar el flujo sanguíneo al pene y puede ayudar a los hombres con DE a lograr y mantener una erección satisfactoria para la actividad sexual. Una vez que el hombre ha tenido una relación sexual, el flujo de sangre al pene disminuye y su erección desaparece.

Para que se produzca una erección con CIALIS es necesaria alguna forma de estimulación sexual.

Cialis:

- no cura la DE
- no aumenta el deseo sexual del hombre
- no brinda protección al hombre ni a su pareja contra enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH. Consulte a su médico sobre las formas de protección contra enfermedades de transmisión sexual.
- no sirve como método anticonceptivo masculino

CIALIS sólo debe ser utilizado por hombres mayores de 18 años, incluidos hombres con diabetes o que han sido sometidos a una prostatectomía.

CIALIS para el tratamiento de los síntomas de BPH

La BPH es una afección que ocurre en los hombres, en la cual la glándula prostática se agranda y puede causar síntomas urinarios.

CIALIS para el tratamiento de la DE y los síntomas de la BPH

La DE y los síntomas de BPH pueden suceder en la misma persona al mismo tiempo. Los hombres que tienen tanto DE como BPH pueden tomar CIALIS para el tratamiento de ambas afecciones.

CIALIS no debe ser utilizado por mujeres o niños.

ROMINA LAURINO
Apoderada
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

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

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

CIALIS sólo debe usarse bajo supervisión médica.

¿QUIÉN NO DEBERÁ TOMAR CIALIS?

No tome CIALIS si:

- **toma alguno de los medicamentos llamados "nitratos".**
- usa drogas recreativas denominadas "*poppers*" como el nitrito de amilo y el nitrito de butilo. *Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CIALIS?"*
- **es alérgico a CIALIS o a cualquiera de sus componentes**. Ver la lista completa de componentes de CIALIS al final de este prospecto. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
  - **erupción cutánea**
  - **urticaria**
  - hinchazón de los labios, la lengua, o la garganta
  - dificultad para respirar o tragar

llame a su médico o busque ayuda de inmediato si tiene alguno de los síntomas de reacción alérgica listados anteriormente.

¿QUÉ DEBO INFORMAR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR CIALIS?

CIALIS no es adecuado para todas las personas. **Sólo su médico y usted pueden decidir si CIALIS es adecuado para usted**. Antes de tomar CIALIS, informe a su médico sobre todos sus problemas médicos, incluso si usted:

- **tiene problemas cardíacos** como por ejemplo angina, insuficiencia cardíaca, latidos cardíacos irregulares, o ha tenido un ataque cardíaco. Consulte a su médico si tener relaciones sexuales es seguro para usted. Usted no deberá tomar CIALIS si su médico le recomendó no tener relaciones sexuales por sus problemas cardíacos.
- **tiene presión arterial baja o** tiene presión arterial alta no controlada
- **ha tenido un accidente cerebrovascular**
- **tiene problemas hepáticos**
- **tiene problemas renales o requiere diálisis**
- **tiene retinitis pigmentosa**, una enfermedad genética (viene de familia) rara de los ojos
- **ha tenido alguna vez pérdida grave de la visión, incluida una enfermedad denominada neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION por sus siglas en inglés)**
- **tiene úlceras estomacales**
- **tiene un problema hemorrágico**
- **tiene el pene deformado o** enfermedad de Peyronie
- **ha tenido una erección que duró más de 4 horas**
- **tiene problemas en las células de la sangre,** como por ejemplo anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia

¿PUEDEN OTROS MEDICAMENTOS INFLUIR EN EL EFECTO DE CIALIS?

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas, y suplementos a base de hierbas. CIALIS y otros medicamentos pueden interactuar entre sí. Consulte siempre a su médico antes de comenzar a

ROMINA LAURIÑO
ELI LILLY INTERNATIONAL INC. SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL INC. SUC. ARGENTINA

ANMAT FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

tomar o dejar de tomar cualquier medicamento. En especial, informe a su médico si toma cualquiera de los siguientes:

- medicamentos llamados nitratos. *Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CIALIS?"*
- medicamentos llamados alfabloqueantes. Estos incluyen terazosina, tamsulosina, doxazosina, prazosina, alfuzosina, silodosina o la combinación de dutasterida y tamsulosina. A veces se indican alfa bloqueantes para los problemas de próstata o de presión arterial alta. Si se toma CIALIS junto con ciertos alfa bloqueantes, su presión arterial puede descender repentinamente. Podría sentirse mareado o desvanecerse
- otros medicamentos para tratar la presión arterial alta (hipertensión)
- medicamentos llamados inhibidores de la proteasa del VIH, como ritonavir.
- algunos tipos de antimicóticos orales como ketoconazol e itraconazol.
- algunos tipos de antibióticos como claritromicina, telitromicina, eritromicina. Por favor consulte a su médico para determinar si está tomando alguno de estos medicamentos.
- otros medicamentos o tratamientos para la DE.
- No tome citrato de sildenafil con CIALIS.

¿CÓMO DEBO TOMAR CIALIS?

- Tome CIALIS exactamente como le indique su médico. Su médico le indicará la dosis correcta para usted.
- Algunos hombres sólo pueden tomar una dosis baja de CIALIS o pueden tener que tomarlo con menos frecuencia debido a enfermedades o medicamentos que tomen.
- No cambie su dosis o la manera de tomar CIALIS sin consultar a su médico. Su médico podrá reducir o aumentar su dosis, dependiendo de cómo reaccione su organismo a CIALIS y de su estado de salud.
- CIALIS puede tomarse con o sin las comidas.
- Si toma una cantidad excesiva de CIALIS, comuníquese con su médico o sala de emergencias de inmediato.

¿Cómo debo tomar CIALIS para los síntomas de BPH?

Para los síntomas de BPH, CIALIS se toma una vez al día.

- **No tome CIALIS más de una vez por día.**
- Tome un comprimido de CIALIS todos los días, aproximadamente a la misma hora.
- Si olvida tomar una dosis, podrá tomarla cuando lo recuerde pero no tome más de una dosis por día.

¿Cómo debo tomar CIALIS para la DE?

Hay dos maneras de tomar CIALIS para la DE:

- uso según necesidad
- uso una vez al día.

ROMINA MAURIÑO

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Uso de CIALIS según necesidad:

- **No tome CIALIS más de una vez por día.**
- Tome un comprimido de CIALIS antes de una relación sexual prevista. Usted podrá tener relaciones sexuales 30 minutos después de tomar CIALIS y hasta 36 horas después de tomarlo. Usted y su médico deberán considerar este factor al decidir cuándo deberá tomar CIALIS antes de la actividad sexual. Para que se produzca una erección con CIALIS es necesaria alguna forma de estimulación sexual.
- Su médico podrá cambiar su dosis de CIALIS dependiendo de la manera en que usted responda a la medicación, y de su estado de salud.

Uso de CIALIS una vez al día:

CIALIS se toma a una dosis más baja todos los días.
No tome CIALIS más de una vez por día.

- Tome un comprimido de CIALIS todos los días, aproximadamente a la misma hora. Usted puede intentar tener relaciones sexuales en cualquier momento entre las dosis.
- Si olvida tomar una dosis, puede tomarla cuando lo recuerde pero no tome más de una dosis por día.
- Para que se produzca una erección con CIALIS es necesaria alguna forma de estimulación sexual.
- Su médico podrá cambiar su dosis de CIALIS dependiendo de la manera en que usted responda a la medicación, y de su estado de salud.

¿Cómo debo tomar CIALIS para la DE y los síntomas de BPH?

Tanto para la DE como para los síntomas de BPH, CIALIS se toma una vez al día.

- **No tome CIALIS más de una vez por día.**
- Tome un comprimido de CIALIS todos los días, aproximadamente a la misma hora. Usted puede intentar tener relaciones sexuales en cualquier momento entre las dosis.
- Si olvida tomar una dosis, puede tomarla cuando lo recuerde pero no tome más de una dosis por día.
- Para que se produzca una erección con CIALIS es necesaria alguna forma de estimulación sexual.

¿QUÉ DEBO EVITAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON CIALIS?

- No use otros medicamentos para la DE o tratamientos para la DE mientras toma CIALIS.
- No beba alcohol en exceso cuando tome CIALIS (por ejemplo, 5 copas de vino o 5 medidas de whisky). Beber demasiado alcohol puede incrementar sus posibilidades de tener dolor de cabeza o sentirse mareado, aumentar su frecuencia cardíaca, o reducir su presión arterial.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES DE CIALIS?

Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre CIALIS?"

Los efectos colaterales más frecuentes con CIALIS son: dolor de cabeza, indigestión, dolor de espalda, dolores musculares, enrojecimiento, y congestión o goteo nasal. Estos efectos

ROMINA MAURIÑO
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

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

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

colaterales suelen desaparecer en el lapso de unas horas. Los hombres que sufren dolor de espalda y dolores musculares usualmente los experimentan 12 a 24 horas después de tomar CIALIS. El dolor de espalda y los dolores musculares suelen desaparecer dentro de los 2 días. Llame a su médico si tiene algún efecto colateral molesto o que no desaparece.

Los efectos colaterales poco frecuentes incluyen:

- Erección que no desaparece (priapismo). Si tiene una erección que dura más de 4 horas, busque ayuda médica de inmediato. El priapismo debe tratarse lo antes posible o puede sufrir una lesión permanente en el pene, que incluye incapacidad para tener erecciones.
- Cambios en la visión de los colores, como ver un tinte (sombra) gris en los objetos o dificultades para diferenciar entre el azul y el verde.
- En casos raros, los hombres que toman inhibidores de la PDE5 (medicamentos orales para la disfunción eréctil, incluido CIALIS) informaron una disminución o pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con estos medicamentos, con otros factores como hipertensión o diabetes, o con una combinación de los mismos. Si experimenta disminución o pérdida repentina de la visión, deje de tomar los inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, y llame a un médico de inmediato.
- Rara vez se informó pérdida o disminución repentina de la audición, a veces con zumbido en los oídos y mareos, en personas que tomaban inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con los inhibidores de la PDE5, con otras enfermedades u otros medicamentos, con otros factores, o con una combinación de factores. Si experimenta estos síntomas, deje de tomar CIALIS y llame a un médico de inmediato.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de CIALIS. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR CIALIS?

Conserve CIALIS a temperatura inferior (ambiente no mayor) a 30°C.
Mantenga CIALIS y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE CIALIS?

Componente activo: tadalafilo
Componentes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio, y triacetina.

Información general acerca de CIALIS:

A veces se recetan medicamentos para otras enfermedades que no están descritas en los folletos informativos para pacientes. No use CIALIS para una enfermedad para la cual no se lo indicó. No ofrezca CIALIS a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede ser perjudicial para ellas.
Éste es un resumen de la información más importante sobre CIALIS. Si desea más información, consulte a su médico.

ROMINA LAURINO
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC SUCURSAL ARGENTINA