

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar CIALIS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa correspondiente a CIALIS.

Tabletas de CIALIS (tadalafil), para uso oral.

Aprobación inicial en EE. UU.: 2003

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

Contraindicaciones, Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitante (4.3) 09/2015

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

CIALIS® es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) indicado para el tratamiento de:

- disfunción eréctil (DE) (1.1)
- los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de la próstata (HBP) (1.2)
- DE y los signos y síntomas de la HBP (DE/HBP) (1.3)

Si CIALIS se usa con finasterida para iniciar el tratamiento de la HBP, se recomienda que dicho uso sea por hasta 26 semanas (1.4).

### -----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- *CIALIS para uso según sea necesario:*
  - DE: Dosis inicial: 10 mg según sea necesario, antes de iniciar la actividad sexual. Aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg según eficacia/tolerabilidad. Mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de la dosis. No debe tomarse más de una vez al día (2.1).
- *CIALIS para uso diario una vez al día:*
  - DE: 2.5 mg tomados diariamente una vez al día, independientemente de cuándo ocurra la actividad sexual. Puede aumentarse a 5 mg según la eficacia y tolerabilidad (2.2).
  - HBP: 5 mg, tomados aproximadamente a la misma hora todos los días (2.3)
  - DE y HBP: 5 mg, tomados aproximadamente a la misma hora todos los días (2.3, 2.4)
- CIALIS se puede tomar independientemente de los alimentos (2.5).

### -----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Tabletas: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg (3).

### -----CONTRAINDICACIONES-----

- La administración de CIALIS a pacientes que utilicen cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada. Se demostró que CIALIS potencia el efecto hipotensivo de los nitratos (4.1).
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a CIALIS o a ADCIRCA® (4.2).
- Administración con estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitante, como el riociguat (4.3).

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

- Los pacientes no deben usar CIALIS si tener sexo no es recomendable debido a su condición cardiovascular (5.1).
- El uso de CIALIS con bloqueadores alfa, antihipertensivos o cantidades considerables de alcohol ( $\geq 5$  unidades) puede causar hipotensión (5.6, 5.9).
- CIALIS no está recomendado en combinación con bloqueadores alfa para el tratamiento de la HBP debido a que la eficacia de la combinación no ha sido estudiada de forma adecuada y por el

riesgo de disminuir la presión sanguínea. Se aconseja precaución cuando se usa CIALIS como tratamiento para la DE en hombres que toman bloqueadores alfa. (2.7, 5.6, 7.1, 12.2)

- Los pacientes deben buscar tratamiento de urgencia si una erección dura >4 horas. Use CIALIS con precaución en pacientes predispuestos al priapismo (5.3).
- Los pacientes deben dejar de tomar CIALIS y buscar atención médica si se produce una pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos, lo cual puede ser una señal de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA). CIALIS debe ser usado con precaución, y solo cuando los beneficios previstos superen los riesgos, en los pacientes con historia de NOIANA. Los pacientes con un disco óptico pequeño con un borde no definido y levemente protuberante también pueden estar en mayor riesgo de NOIANA (5.4, 6.2).
- Los pacientes deben dejar de tomar CIALIS y buscar atención médica rápida en caso de disminución o pérdida repentina de la audición (5.5).
- Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS para la HBP se deben tener en consideración otras afecciones urológicas que puedan causar síntomas similares (5.14).

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 2\%$ ) incluyen dolor de cabeza, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, congestión nasal, rubefacción, y dolor en extremidades (6.1).

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company llamando al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

### -----INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS-----

- CIALIS puede potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos, los bloqueadores alfa, los antihipertensivos o el alcohol (7.1).
- Los inhibidores del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir) aumentan la exposición a CIALIS, lo que requiere un ajuste de la dosis.
  - CIALIS para uso según sea necesario: no más de 10 mg cada 72 horas
  - CIALIS para uso diario una vez al día: la dosis no debe superar los 2.5 mg
- Los inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina) disminuyen la exposición a CIALIS (7.2).

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

Insuficiencia hepática (2.6, 5.8, 8.6):

- Leve o moderada: es posible que se deba ajustar la dosis.
- Severa: no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal (2.6, 5.7, 8.7):

- Pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min: es posible que se deba ajustar la dosis.
- Pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min o en hemodiálisis: Para usar según sea necesario: La dosis no debe exceder de 5 mg cada 72 horas. No se recomienda su uso diario una vez al día.

**Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA**

Revisado: 04/2016

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Disfunción eréctil
- 1.2 Hiperplasia benigna de la próstata
- 1.3 Disfunción eréctil e hiperplasia benigna de la próstata
- 1.4 Limitación del uso

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 CIALIS para usar según sea necesario para la disfunción eréctil
- 2.2 CIALIS para uso diario una vez al día para la disfunción eréctil

- 2.3 CIALIS para uso diario una vez al día en caso de hiperplasia benigna de la próstata
- 2.4 CIALIS para uso diario una vez al día en caso de disfunción eréctil e hiperplasia benigna de la próstata
- 2.5 Uso con alimentos
- 2.6 Uso en poblaciones específicas
- 2.7 Medicamentos concomitantes

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Nitratos

- 4.2 Reacciones de hipersensibilidad
- 4.3 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitante
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
- 5.1 Cardiovasculares
- 5.2 Potencial de interacciones entre fármacos al tomar CIALIS para uso diario una vez al día
- 5.3 Erección prolongada
- 5.4 Efectos en el ojo
- 5.5 Pérdida repentina de la audición
- 5.6 Bloqueadores alfa y antihipertensivos
- 5.7 Insuficiencia renal
- 5.8 Insuficiencia hepática
- 5.9 Alcohol
- 5.10 Uso concomitante de inhibidores potentes del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)
- 5.11 Combinación con otros inhibidores de la PDE5 o con terapias de disfunción eréctil
- 5.12 Efectos sobre el sangrado
- 5.13 Asesoramiento a los pacientes sobre las enfermedades de transmisión sexual
- 5.14 Consideración de otras enfermedades urológicas antes de iniciar el tratamiento para la HBP
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS**
- 7.1 Potencial de interacciones farmacodinámicas con CIALIS
- 7.2 Potencial de que otros fármacos tengan un efecto sobre CIALIS
- 7.3 Potencial de que CIALIS afecte a otros fármacos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres que amamantan
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, insuficiencia de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 14.1 CIALIS para usar según sea necesario para la DE
- 14.2 CIALIS para uso diario una vez al día para la DE
- 14.3 CIALIS 5 mg, para uso diario una vez al día en caso de hiperplasia benigna de la próstata (HBP)
- 14.4 CIALIS 5 mg, para uso diario una vez al día para la DE y la HBP
- 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 16.1 Suministro
- 16.2 Almacenamiento
- 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE**
- 17.1 Nitratos
- 17.2 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC)
- 17.3 Consideraciones cardiovasculares
- 17.4 Uso concomitante con fármacos que disminuyan la presión sanguínea
- 17.5 Potencial de interacciones entre fármacos al tomar CIALIS para uso diario una vez al día
- 17.6 Priapismo
- 17.7 Pérdida repentina de la visión
- 17.8 Pérdida repentina de la audición
- 17.9 Alcohol
- 17.10 Enfermedad de transmisión sexual
- 17.11 Administración recomendada
- \*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa

---

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Disfunción eréctil

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

#### 1.2 Hiperplasia benigna de la próstata

CIALIS está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de hiperplasia benigna de la próstata (HBP).

#### 1.3 Disfunción eréctil e hiperplasia benigna de la próstata

CIALIS está indicado para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la HBP (DE/HBP).

#### 1.4 Limitación del uso

Si se usa CIALIS con finasterida para iniciar el tratamiento para la HBP, se recomienda dicho uso por hasta 26 semanas porque el incremento gradual del beneficio de CIALIS disminuye de 4 semanas a 26 semanas, y se desconoce el incremento gradual del beneficio de CIALIS después de las 26 semanas [ver Estudios Clínicos (14.3)].

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

**No divida las tabletas de CIALIS; se debe tomar la dosis completa.**

#### 2.1 CIALIS para usar según sea necesario para la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para usar según sea necesario en la mayoría de los pacientes es de 10 mg, tomada antes de la actividad sexual prevista.
- La dosis se puede aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg, según la eficacia y tolerabilidad individuales. La frecuencia de dosificación máxima recomendada es una vez al día en la mayoría de los pacientes.
- Se demostró que CIALIS para usar según sea necesario mejora la función eréctil en comparación con el placebo hasta 36 horas después de la dosis. Por lo tanto, al informar a los pacientes sobre el uso óptimo de CIALIS, esto se debe tomar en consideración.

#### 2.2 CIALIS para uso diario una vez al día para la disfunción eréctil

- La dosis inicial recomendada de CIALIS para uso diario una vez al día es de 2.5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente de cuándo ocurra la actividad sexual.

- La dosis de CIALIS para uso diario una vez al día se puede aumentar a 5 mg, según la eficacia y tolerabilidad individuales.

### 2.3 CIALIS para uso diario una vez al día para la hiperplasia benigna de la próstata

- La dosis recomendada de CIALIS para uso diario una vez al día es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Cuando se inicia terapia para la HBP con CIALIS y finasterida, la dosis recomendada de CIALIS para uso diario una vez al día es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días hasta por 26 semanas.

### 2.4 CIALIS para uso diario una vez al día para disfunción eréctil e hiperplasia benigna de la próstata

La dosis recomendada de CIALIS para uso diario una vez al día es de 5 mg, tomada aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente de cuándo ocurra la actividad sexual.

### 2.5 Uso con alimentos

CIALIS se puede tomar independientemente de los alimentos.

### 2.6 Uso en poblaciones específicas

#### Insuficiencia renal

*CIALIS para usar según sea necesario*

- Depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min: se recomienda una dosis inicial de 5 mg no más de una vez al día, y la dosis máxima es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas.
- Depuración de creatinina menor de 30 ml/min o en hemodiálisis: la dosis máxima es de 5 mg no más de una vez cada 72 horas [*consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

*CIALIS para uso diario una vez al día*

#### Disfunción eréctil

- Depuración de creatinina menor de 30 ml/min o en hemodiálisis: no se recomienda CIALIS para uso diario una vez al día [*consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### Hiperplasia benigna de la próstata y disfunción eréctil/Hiperplasia benigna de la próstata

- Depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min: se recomienda una dosis inicial de 2.5 mg. Se puede considerar un aumento a 5 mg, según la respuesta del individuo.
- Depuración de creatinina menor de 30 ml/min o en hemodiálisis: no se recomienda CIALIS para uso diario una vez al día [*consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### Insuficiencia hepática

*CIALIS para usar según sea necesario*

- Leve o moderada (clase A o B en la escala de Child Pugh): la dosis no debe exceder de 10 mg una vez al día. El uso de CIALIS una vez al día no se ha evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática y, por lo tanto, se aconseja precaución.
- Severa (clase C en la escala de Child Pugh): no se recomienda el uso de CIALIS [*consulte Advertencias y precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

*CIALIS para uso diario una vez al día*

- Leve o moderada (clase A o B en la escala de Child Pugh): CIALIS para uso diario una vez al día no se ha evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, se aconseja precaución si CIALIS para uso diario una vez al día se receta a estos pacientes.
- Severa (clase C en la escala de Child Pugh): no se recomienda el uso de CIALIS [*consulte Advertencias y precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### 2.7 Medicamentos concomitantes

#### Nitratos

El uso concomitante de nitratos en cualquier forma está contraindicado [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].

#### Bloqueadores alfa

*DE* —cuando CIALIS se coadministra con un bloqueador alfa en pacientes que son tratados por DE, los pacientes deben estar estables con terapia de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento, y CIALIS se debe iniciar con la menor dosis recomendada [*consulte Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

*HBP* — CIALIS no está recomendado para uso en combinación con bloqueadores alfa para el tratamiento de la HBP [*consulte Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

#### Inhibidores del CYP3A4

*CIALIS para usar según sea necesario* — en el caso de los pacientes que toman inhibidores potentes concomitantes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada de CIALIS es de 10 mg, y no debe exceder de una dosis cada 72 horas [*consulte Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones entre fármacos (7.2)*].

*CIALIS para uso diario una vez al día* — En el caso de los pacientes que toman inhibidores potentes concomitantes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir, la dosis máxima recomendada es de 2.5 mg [*consulte Advertencias y precauciones (5.10) e Interacciones entre fármacos (7.2)*].

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Cuatro concentraciones de tabletas con forma de almendra se encuentran disponibles en diferentes tamaños y distintas tonalidades de amarillo:

- Tabletas de 2.5 mg grabadas con “C 2 1/2”
- Tabletas de 5 mg grabadas con “C 5”
- Tabletas de 10 mg grabadas con “C 10”
- Tabletas de 20 mg grabadas con “C 20”

### 4 CONTRAINDICACIONES

#### 4.1 Nitratos

La administración de CIALIS a pacientes que utilicen cualquier forma de nitrato orgánico, ya sea de forma regular y/o intermitente, está contraindicada. En estudios clínicos farmacológicos, se demostró que CIALIS potencia el efecto hipotensivo de los nitratos [*consulte Farmacología clínica (12.2)*].

#### 4.2 Reacciones de hipersensibilidad

CIALIS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave y conocida al tadalafil (CIALIS o ADCIRCA®). Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

#### 4.3 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitante

No utilice CIALIS en pacientes que estén utilizando un estimulador de la GC como riociguat. Los inhibidores de la PDE5, incluyendo CIALIS, pueden potenciar los efectos hipotensores de los estimuladores de la GC.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil y de la HBP debe incluir una evaluación médica adecuada para identificar las posibles causas subyacentes, así como las opciones de tratamiento.

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

#### 5.1 Cardiovasculares

Los médicos deben considerar la condición cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, incluido CIALIS, no se deben utilizar en hombres para quienes la actividad sexual no es aconsejable como resultado de su estado cardiovascular subyacente. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten síntomas al inicio de la actividad sexual que se abstengan de seguir con la actividad sexual y que busquen atención médica inmediata.

Los médicos deben hablar con los pacientes sobre la acción adecuada en caso de que experimenten dolor de angina de pecho que requiera nitroglicerina después de tomar CIALIS. En tales pacientes, que hayan tomado CIALIS donde la administración de nitrato se estime médicamente necesaria para evitar una situación de riesgo vital, deberían haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de que se considere la administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos se deben seguir administrando solo bajo atenta supervisión médica con el seguimiento hemodinámico apropiado. Por lo tanto, los pacientes que experimenten dolor de angina de pecho después de tomar CIALIS deben buscar atención médica inmediata. [*consulte Contraindicaciones (4.1) e Información para asesorar al paciente (17.1)*].

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

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular no se incluyeron en los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de CIALIS y, por lo tanto, hasta que se disponga de mayor información, no se recomienda CIALIS para los siguientes grupos de pacientes:

- infarto del miocardio en los últimos 90 días
- angina inestable o angina que ocurre durante el coito
- insuficiencia cardíaca clase 2 o mayor de la New York Heart Association (Asociación Cardíaca de Nueva York) en los últimos 6 meses
- arritmias no controladas, hipotensión (<90/50 mm Hg) o hipertensión no controlada
- derrame cerebral en los últimos 6 meses.

Al igual que otros inhibidores de la PDE5, el tadalafil posee propiedades vasodilatadoras leves a nivel sistémico que pueden ocasionar una disminución transitoria de la presión sanguínea. En un estudio de farmacología clínica, el tadalafil de 20 mg provocó una disminución máxima promedio de la presión sanguínea supina, en relación con el placebo, de 1.6/0.8 mm Hg en pacientes sanos [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. Aunque este efecto no debería tener consecuencias para la mayoría de los pacientes, antes de prescribir CIALIS, los médicos deben considerar



cuidadosamente si los pacientes que padecen una enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados de manera adversa por dichos efectos vasodilatadores. Los pacientes con control autónomo de la presión sanguínea severamente deteriorado podrían ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

### 5.2 Potencial de interacciones entre fármacos al tomar CIALIS para uso diario una vez al día

Los médicos deben tener en cuenta que CIALIS para uso diario una vez al día proporciona niveles plasmáticos continuos de tadalafil y esto se debe considerar al evaluar el potencial de interacciones con los medicamentos (p. ej., nitratos, bloqueadores alfa, antihipertensivos e inhibidores potentes del CYP3A4) y con el consumo considerable de alcohol [*consulte Interacciones entre fármacos (7.1, 7.2, 7.3)*].

### 5.3 Erección prolongada

Ha habido informes poco frecuentes de erecciones prolongadas que se mantienen durante más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño irreversible en el tejido eréctil. Los pacientes que presenten una erección que dure más de 4 horas, sea dolorosa o no, deben buscar atención médica de emergencia.

CIALIS debe ser usado con precaución en pacientes que sufran enfermedades que los puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia) o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie).

### 5.4 Efectos en el ojo

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que dejen de usar todos los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido CIALIS, y que busquen atención médica en caso de una pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos. Tal evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una condición rara y una causa de disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión que se ha informado raramente en ocasiones posteriores a la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. Basado en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIANA es de 2.5-11.8 casos por cada 100,000 en hombres de  $\geq 50$  años. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores de la PDE5, como clase, estaba asociado con el inicio agudo de NOIANA. Los resultados sugieren un incremento aproximado del doble en el riesgo de NOIANA dentro de 5 vidas medias con el uso de inhibidor de la PDE5. A partir de esta información, no es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 u otros factores. [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

Los médicos deben considerar si sus pacientes con factores de riesgo subyacentes para NOIANA podrían verse adversamente afectados por el uso de inhibidores de la PDE5. Las personas que ya han experimentado NOIANA están en mayor riesgo de presentar recurrencia. Por lo tanto, los inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, se deberán usar con precaución en estos pacientes y solo cuando los beneficios previstos superen a los riesgos. Los individuos con disco óptico pequeño con un borde no definido y levemente protuberante también se consideran en mayor riesgo de NOIANA cuando se los compara con la población general; sin embargo, la evidencia no es suficiente para respaldar la selección de futuros usuarios de inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, para esta condición poco común.

Los pacientes con trastornos degenerativos hereditarios de la retina, incluida la retinitis pigmentosa, no se incluyeron en los ensayos clínicos, y no se recomienda el uso en estos pacientes.

### 5.5 Pérdida repentina de la audición

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, y que busquen atención médica inmediatamente en caso de una repentina disminución o pérdida de la audición. Estos eventos, que pueden estar acompañados por tinnitus y mareos, se han informado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*].

### 5.6 Bloqueadores alfa y antihipertensivos

Los médicos deben analizar con los pacientes la posibilidad de que CIALIS aumente el efecto reductor de la presión sanguínea que tienen los bloqueadores alfa y los medicamentos antihipertensivos [*consulte Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

Se aconseja precaución cuando los inhibidores de la PDE5 se coadministren con bloqueadores alfa. Tanto los inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, como los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión sanguínea. Cuando los vasodilatadores se utilizan en combinación, se puede anticipar un efecto aditivo en la presión sanguínea. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir la presión sanguínea de manera significativa [*consulte Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*], lo cual puede causar hipotensión sintomática (p. ej., desmayos). Se debe tener en consideración lo siguiente:

#### DE

- Los pacientes deben estar estables con terapia de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la PDE5. Los pacientes que demuestren inestabilidad hemodinámica con la terapia de

bloqueadores alfa por sí sola, se encuentran en mayor riesgo de padecer hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la PDE5.

- En aquellos pacientes que estén estables con terapia de bloqueadores alfa, los inhibidores de la PDE5 se deben iniciar con la menor dosis recomendada.
- En aquellos pacientes que ya tomen una dosis optimizada de algún inhibidor de la PDE5, la terapia de bloqueadores alfa se debe iniciar con la menor dosis. El aumento gradual en la dosis de bloqueadores alfa se puede relacionar con una mayor disminución en la presión sanguínea al tomar un inhibidor de la PDE5.
- La seguridad del uso combinado de inhibidores de la PDE5 y bloqueadores alfa puede verse afectada por otras variables, entre ellas la disminución en el volumen intravascular y otros fármacos antihipertensivos.

[consulte *Dosificación y administración (2.7)* e *Interacciones entre fármacos (7.1)*].

#### HBP

- La eficacia de la coadministración de un bloqueador alfa y CIALIS para el tratamiento de la HBP no se ha estudiado adecuadamente, y debido a que los posibles efectos vasodilatadores del uso combinado podrían ocasionar la disminución de la presión sanguínea, no se recomienda la combinación de CIALIS y bloqueadores alfa para el tratamiento de la HBP. [consulte *Dosificación y administración (2.7)*, *Interacciones entre fármacos (7.1)* y *Farmacología clínica (12.2)*].
- Los pacientes tratados con terapia de bloqueadores alfa para la HBP deben dejar de tomar los bloqueadores alfa al menos un día antes de empezar a tomar CIALIS para uso diario una vez al día, para el tratamiento de la HBP.

### **5.7 Insuficiencia renal**

*CIALIS para usar según sea necesario*

CIALIS se debe limitar a 5 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes con una depuración de creatinina menor de 30 ml/min o nefropatía terminal en hemodiálisis. La dosis inicial de CIALIS en pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min debe ser de 5 mg no más de una vez al día, y la dosis máxima se debe limitar a 10 mg no más de una vez cada 48 horas. [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

*CIALIS para uso diario una vez al día*

#### DE

Debido a la mayor exposición al tadalafil (ABC, Área Bajo la Curva), la experiencia clínica limitada y la falta de capacidad para influir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso diario una vez al día en pacientes que padezcan depuración de creatinina menor de 30 ml/min [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

#### HBP y DE/HBP

Debido a la mayor exposición al tadalafil (ABC), la experiencia clínica limitada y la falta de capacidad para influir en la depuración mediante diálisis, no se recomienda CIALIS para uso diario una vez al día en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min. En pacientes con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, la dosis inicial es de 2.5 mg diarios una vez al día y la dosis puede aumentarse a 5 mg según la respuesta del individuo [consulte *Dosificación y administración (2.6)*, *Uso en poblaciones específicas (8.7)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

### **5.8 Insuficiencia hepática**

*CIALIS para usar según sea necesario*

La dosis de CIALIS en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no debe exceder de 10 mg. Debido a que no hay suficiente información sobre pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

*CIALIS para uso diario una vez al día*

CIALIS para uso diario una vez al día no se ha evaluado ampliamente en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Por lo tanto, se aconseja precaución si CIALIS para uso diario una vez al día se receta a estos pacientes. Debido a que no hay suficiente información sobre pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de CIALIS en este grupo [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

### **5.9 Alcohol**

Los pacientes deben tener conocimiento de que tanto el alcohol como CIALIS, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman en combinación, se pueden incrementar los efectos reductores de la presión sanguínea de cada compuesto individual. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (p. ej., 5 unidades o más) en combinación con CIALIS puede aumentar la posibilidad de signos y síntomas ortostáticos, incluido aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión sanguínea de pie, mareos y dolor de cabeza [consulte *Farmacología clínica (12.2)*].

### **5.10 Uso concomitante de inhibidores potentes del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)**

CIALIS se metaboliza predominantemente mediante el CYP3A4 que se encuentra en el hígado. La dosis de CIALIS para usar según sea necesario se debe limitar a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A4, como ritonavir, ketoconazol e itraconazol [consulte *Interacciones entre fármacos (7.2)*]. En los pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 y CIALIS para uso diario una vez al día, la dosis máxima recomendada es de 2.5 mg [consulte *Dosificación y administración (2.7)*].

### 5.11 Combinación con otros inhibidores de la PDE5 o con terapias de disfunción eréctil

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de combinaciones de CIALIS y otros inhibidores de la PDE5 o tratamientos para la disfunción eréctil. Informe a los pacientes que no tomen CIALIS junto con otros inhibidores de la PDE5, incluido ADCIRCA.

### 5.12 Efectos sobre el sangrado

Estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafil es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en las plaquetas. Cuando se administró en combinación con aspirina, el tadalafil de 20 mg no prolongó el tiempo de sangrado, en relación con la aspirina sola. CIALIS no se ha administrado a pacientes con trastornos de sangrado o ulceración péptica activa importante. Si bien no se ha demostrado que CIALIS aumente los tiempos de sangrado en pacientes sanos, el uso en pacientes con trastornos de sangrado o ulceración péptica activa significativa se debe basar en una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios, además de precaución.

### 5.13 Asesoramiento a los pacientes sobre las enfermedades de transmisión sexual

El uso de CIALIS no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el asesoramiento a los pacientes sobre las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluido el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

### 5.14 Consideración de otras enfermedades urológicas antes de iniciar el tratamiento para la HBP

Antes de iniciar el tratamiento con CIALIS para la HBP se deben considerar otras afecciones urológicas que puedan causar síntomas similares. Además, el cáncer de próstata y la HBP pueden coexistir

## 6 REACCIONES ADVERSAS

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen los índices que se observan en la práctica.

Se administró tadalafil a más de 9000 hombres durante ensayos clínicos realizados en todo el mundo. En los ensayos de CIALIS para uso diario una vez al día, un total de 1434, 905 y 115 hombres fueron tratados durante al menos 6 meses, 1 año y 2 años, respectivamente. En el caso de CIALIS para usar según sea necesario, más de 1300 y 1000 sujetos fueron tratados durante al menos 6 meses y 1 año, respectivamente.

#### *CIALIS para usar según sea necesario para la DE*

En ocho estudios primarios clínicos controlados con placebo, de 12 semanas de duración, la edad promedio fue de 59 años (rango de 22 a 88) y la tasa de discontinuación debido a eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil de 10 o 20 mg fue de un 3.1%, en comparación con el 1.4% en los pacientes tratados con placebo.

Cuando se tomó según lo recomendado en los ensayos clínicos controlados con placebo, se informaron las siguientes reacciones adversas (*consulte la Tabla 1*) de CIALIS para usar según sea necesario:

**Tabla 1: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento informadas por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con CIALIS (10 o 20 mg) y con mayor frecuencia en el fármaco que en el placebo, en los ocho estudios clínicos primarios controlados con placebo (incluido un estudio en pacientes con diabetes) de CIALIS para usar según sea necesario para la DE**

Reacción adversa	Placebo (N=476)	Tadalafil 5 mg (N=151)	Tadalafil 10 mg (N=394)	Tadalafil 20 mg (N=635)
Dolor de cabeza	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%
Rubefacción <sup>a</sup>	1%	2%	3%	3%
Dolor en extremidades	1%	1%	3%	3%

<sup>a</sup> El término rubefacción incluye: rubor facial y enrojecimiento

#### *CIALIS para uso diario una vez al día para la DE*

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, de 12 o 24 semanas de duración, la edad promedio fue de 58 años (rango de 21 a 82) y la tasa de discontinuación debido a eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil fue de un 4.1%, en comparación con el 2.8% en los pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos de 12 semanas de duración, se informaron las siguientes reacciones adversas (*consulte la Tabla 2*):

**Tabla 2: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento informadas por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con CIALIS para uso diario una vez al día (2.5 o 5 mg) y con mayor frecuencia en el fármaco que en el placebo, en los tres estudios primarios de fase 3 controlados con placebo a las 12 semanas de duración del tratamiento (incluido un estudio en pacientes con diabetes) de CIALIS para uso diario una vez al día para la DE**

Reacción adversa	Placebo (N=248)	Tadalafil 2.5 mg (N=196)	Tadalafil 5 mg (N=304)
Dolor de cabeza	5%	3%	6%
Dispepsia	2%	4%	5%
Nasofaringitis	4%	4%	3%
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Infección de las vías respiratorias altas	1%	3%	3%
Rubor	1%	1%	3%
Mialgia	1%	2%	2%
Tos	0%	4%	2%
Diarrea	0%	1%	2%
Congestión nasal	0%	2%	2%
Dolor en las extremidades	0%	1%	2%
Infección de las vías urinarias	0%	2%	0%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	2%	1%
Dolor abdominal	0%	2%	1%

En un estudio clínico controlado con placebo, se informaron las siguientes reacciones adversas (*consulte la Tabla 3*) durante un tratamiento de 24 semanas de duración:

**Tabla 3: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento informadas por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con CIALIS para uso diario una vez al día (2.5 o 5 mg) y con mayor frecuencia en el fármaco que en el placebo, en un estudio clínico controlado con placebo de 24 semanas de duración de CIALIS para uso diario una vez al día para la DE**

Reacción adversa	Placebo (N=94)	Tadalafil 2.5 mg (N=96)	Tadalafil 5 mg (N=97)
Nasofaringitis	5%	6%	6%
Gastroenteritis	2%	3%	5%
Dolor de espalda	3%	5%	2%
Infección de las vías respiratorias altas	0%	3%	4%
Dispepsia	1%	4%	1%
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0%	3%	2%
Mialgia	2%	4%	1%
Hipertensión	0%	1%	3%
Congestión nasal	0%	0%	4%

*CIALIS para uso diario una vez al día para la HBP y para la DE y la HBP*

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, de 12 semanas de duración, dos en pacientes con HBP y uno en pacientes con DE y HBP, la edad promedio fue de 63 años (rango de 44 a 93) y la tasa de discontinuación debido a eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil fue de un 3.6%, en comparación con el 1.6% en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación informada por al menos 2 pacientes tratados con tadalafil incluyeron dolor de cabeza, dolor abdominal superior y mialgia. Se informaron las siguientes reacciones adversas (*consulte la Tabla 4*):

**Tabla 4: Reacciones adversas surgidas durante el tratamiento informadas por  $\geq 1\%$  de pacientes tratados con CIALIS para uso diario una vez al día (5 mg) y con mayor frecuencia en el fármaco que en el placebo, en tres estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración del tratamiento, incluidos dos estudios de CIALIS para uso diario una vez al día para la HBP y un estudio para la DE y HBP**

Reacción adversa	Placebo (N=576)	Tadalafil 5 mg (N=581)
Dolor de cabeza	2.3%	4.1%
Dispepsia	0.2%	2.4%
Dolor de espalda	1.4%	2.4%
Nasofaringitis	1.6%	2.1%



<b>Diarrea</b>	1.0%	1.4%
<b>Dolor en las extremidades</b>	0.0%	1.4%
<b>Mialgia</b>	0.3%	1.2%
<b>Mareos</b>	0.5%	1.0%

Las reacciones adversas adicionales menos frecuentes (<1%) informadas en los ensayos clínicos controlados de CIALIS para la HBP o DE y HBP incluyeron: enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, artralgia y espasmos musculares.

El dolor de espalda o la mialgia se informaron con las tasas de incidencia descritas en las Tablas 1 a 4. En ensayos de farmacología clínica sobre el tadalafil, el dolor de espalda o la mialgia ocurrieron en general entre las 12 y 24 horas posteriores a la dosis y normalmente se solucionaron dentro de las 48 horas siguientes. El dolor de espalda/mialgia asociado al tratamiento con tadalafil se caracterizó por un malestar muscular inferior bilateral difuso en la región lumbar, glútea, del muslo, o toracolumbar, y se exacerbó por recumbencia. En general, se informó dolor de intensidad leve o moderada que se resolvió sin tratamiento médico, pero se informó dolor severo de espalda con baja frecuencia (<5% de todos los informes). Cuando fue necesario un tratamiento médico, el acetaminofeno o los fármacos antiinflamatorios no esteroides generalmente fueron eficaces; sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes que necesitaron tratamiento, se utilizó un narcótico leve (p. ej., codeína). En general, aproximadamente el 0.5% de todos los sujetos tratados con CIALIS para uso según se necesite descontinuaron el tratamiento como consecuencia de dolor de espalda/mialgia. En el estudio de extensión abierto de 1 año, el dolor de espalda y la mialgia se informaron en el 5.5% y el 1.3% de los pacientes, respectivamente. Las pruebas de diagnóstico, incluidas las medidas para la inflamación, lesión muscular o lesión renal, no revelaron ninguna evidencia de patología subyacente médicamente significativa. En la Tabla 2, 3 y 4 se describen las tasas de incidencia de CIALIS para uso diario una vez al día para la DE, HBP y HBP/DE. En los estudios de CIALIS para uso diario una vez al día, las reacciones adversas de dolor de espalda y mialgia generalmente fueron leves o moderadas con una tasa de discontinuación del <1% en todas las indicaciones.

En todos los estudios controlados con placebo con CIALIS para la DE, se informaron casos de diarrea con mayor frecuencia en pacientes de 65 años o más que fueron tratados con CIALIS (2.5% de los pacientes) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

En todos los estudios con cualquier dosis de CIALIS, los informes de cambios en la visión de colores fueron poco frecuentes (<0.1% de los pacientes).

La siguiente sección identifica eventos adicionales menos frecuentes (<2%) informados en ensayos clínicos controlados de CIALIS para uso diario una vez al día o según sea necesario. Se desconoce una relación causal de estos eventos con CIALIS. Se excluyen de esta lista aquellos eventos que fueron menores, los que no tuvieron relación verosímil con el uso de fármacos y los informes demasiado imprecisos para ser significativos:

**Cuerpo en su conjunto** — astenia, edema facial, fatiga, dolor, edema periférico

**Cardiovasculares** — angina de pecho, dolor de pecho, hipotensión, infarto del miocardio, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia

**Digestivos** — pruebas de función anormal del hígado, sequedad de la boca, disfagia, esofagitis, gastritis, GGTP incrementada, heces blandas, náuseas, dolor abdominal superior, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal

**Musculoesqueléticos** — artralgia, dolor de cuello

**Nerviosos** — mareos, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, vértigo

**Renales y urinarios** — insuficiencia renal

**Respiratorios** — disnea, epistaxis, faringitis

**Piel y apéndices** — prurito, sarpullido, sudoración

**Oftalmológicos** — visión borrosa, cambios en la visión de colores, conjuntivitis (incluida la hiperemia conjuntival), dolor de ojos, aumento de lacrimación, hinchazón de párpados

**Otológicos** — disminución o pérdida repentina de la audición, tinnitus

**Urogenitales** — aumento de la erección, erección peniana espontánea

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de CIALIS. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se eligió la inclusión de estos eventos ya sea debido a su gravedad, frecuencia de informes, falta de causalidad alternativa clara o una combinación de estos factores.

**Cardiovasculares y cerebrovasculares** — eventos cardiovasculares graves, entre ellos infarto del miocardio, muerte cardíaca repentina, derrame cerebral, dolor de pecho, palpitaciones y taquicardia, se informaron con posterioridad a la comercialización en asociación temporal con el uso de tadalafil. La mayoría de estos pacientes (pero no todos) tenían factores preexistentes de riesgo cardiovascular. Se informó que muchos de estos eventos ocurrieron durante la actividad sexual o poco después de ella y que unos cuantos se produjeron poco después del uso de CIALIS sin actividad

sexual. Se informó que otros eventos ocurrieron de horas a días después del uso de CIALIS y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con CIALIS, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

**Cuerpo en su conjunto** — reacciones de hipersensibilidad, entre ellas urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y dermatitis exfoliativa

**Nerviosos** — migraña, convulsiones y recurrencia de estas, amnesia global transitoria

**Oftalmológicos** — defecto de campo visual, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión que incluye la pérdida permanente de esta, se ha informado con poca frecuencia en ocasiones posteriores a la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido CIALIS. La mayoría de estos pacientes (pero no todos) tenían factores subyacentes de riesgo anatómico o vascular para desarrollar NOIANA, que incluyen pero no están necesariamente limitados a: baja relación de excavación/disco (“disco lleno”), más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular o defectos anatómicos subyacentes del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

**Otológicos** — casos de disminución o pérdida repentina de la audición se han informado con posterioridad a la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS. En algunos de estos casos, se informaron afecciones médicas y otros factores que también pueden haber cumplido un papel en los eventos otológicos adversos. En muchos casos, la información de seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos informados se relacionan directamente con el uso de CIALIS, con los factores subyacentes de riesgo de pérdida de la audición del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

**Urogenitales** — priapismo [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

## 7 INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

### 7.1 Potencial de interacciones farmacodinámicas con CIALIS

**Nitratos** — la administración de CIALIS a pacientes que utilicen cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada. En estudios clínicos farmacológicos, se demostró que CIALIS potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. En los pacientes que han tomado CIALIS, cuando la administración de nitrato se estima médicamente necesaria ante una situación de riesgo vital, deben transcurrir al menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerarse la administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos se deben seguir administrando solo bajo atenta supervisión médica con el seguimiento hemodinámico apropiado [consulte *Dosificación y administración (2.7)*, *Contraindicaciones (4.1)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

**Bloqueadores alfa** — se aconseja precaución si los inhibidores de la PDE5 se coadministran con bloqueadores alfa. Tanto los inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, como los agentes bloqueadores alfa adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión sanguínea. Cuando los vasodilatadores se utilizan en combinación, se puede anticipar un efecto aditivo en la presión sanguínea. Se han realizado estudios clínicos farmacológicos con coadministración de tadalafil con doxazosina, tamsulosina o alfuzosín. [consulte *Dosificación y administración (2.7)*, *Advertencias y precauciones (5.6)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

**Antihipertensivos** — los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafil, son vasodilatadores sistémicos leves. Se realizaron estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto del tadalafil sobre la potenciación de los efectos reductores de la presión sanguínea de medicamentos antihipertensivos seleccionados (amlodipina, bloqueadores de los receptores de angiotensina II, bendroflumetiazida, enalapril y metoprolol). Se produjeron pequeñas reducciones de la presión sanguínea después de la coadministración de tadalafil con estos agentes en comparación con el placebo. [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

**Alcohol** — tanto el alcohol como el tadalafil, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman en combinación, se pueden incrementar los efectos reductores de la presión sanguínea de cada compuesto individual. El consumo considerable de alcohol (p. ej., 5 unidades o más) en combinación con CIALIS puede incrementar la posibilidad de signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión sanguínea de pie, mareos y dolor de cabeza. El tadalafil no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafil. [consulte *Advertencias y precauciones (5.9)* y *Farmacología clínica (12.2)*].

### 7.2 Posibilidad de que otros fármacos tengan un efecto sobre CIALIS

[consulte *Dosificación y administración (2.7)* y *Advertencias y precauciones (5.10)*].

**Antiácidos** — la administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) y tadalafil redujo la tasa aparente de absorción del tadalafil sin alterar la exposición (ABC) al tadalafil.

**Antagonistas de H<sub>2</sub>** (p. ej., nizatidina) — un aumento en el pH gástrico como consecuencia de la administración de nizatidina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética.

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

CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) — el ketoconazol (400 mg diarios), un selectivo y potente inhibidor del CYP3A4, aumentó la exposición a una sola dosis de 20 mg de tadalafil (ABC) en un 312% y la  $C_{max}$  en un 22%, en relación con los valores para el tadalafil de 20 mg solamente. El ketoconazol (200 mg diarios) aumentó la exposición a una dosis única de 10 mg de tadalafil (ABC) en un 107% y la  $C_{max}$  en un 15%, en relación con los valores para el tadalafil de 10 mg solamente [consulte *Dosificación y administración (2.7)*].

Aunque no se han estudiado interacciones específicas, es probable que otros inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, el itraconazol y el jugo de toronja, aumenten la exposición al tadalafil.

Inhibidor de la proteasa del VIH — el ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día en estado estable), un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición a una dosis única de 20 mg de tadalafil (ABC) en un 32% con un 30% de reducción en la  $C_{max}$ , en relación con los valores para el tadalafil de 20 mg solamente. El ritonavir (200 mg dos veces al día) aumentó la exposición a una dosis única de 20 mg de tadalafil (ABC) en un 124% con ningún cambio en la  $C_{max}$ , en relación con los valores para el tadalafil de 20 mg solamente. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, es probable que otros inhibidores de la proteasa del VIH aumenten la exposición al tadalafil [consulte *Dosificación y administración (2.7)*].

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

CYP3A4 (p. ej., rifampicina) — La rifampicina (600 mg diarios), un inductor del CYP3A4, redujo la exposición a una dosis única de 10 mg de tadalafil (ABC) en un 88% y la  $C_{max}$  en un 46%, en relación con los valores para el tadalafil de 10 mg solamente. Aunque no se han estudiado interacciones específicas, es probable que otros inductores del CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital, disminuyan la exposición al tadalafil. No se justifica ajustar la dosis. La exposición reducida del tadalafil con la coadministración de rifampicina u otros inductores del CYP3A4 se puede prever que disminuya la eficacia de CIALIS para uso diario una vez al día; se desconoce la magnitud de la disminución de eficacia.

### 7.3 Posibilidad de que CIALIS tenga un efecto sobre otros fármacos

Aspirina — el tadalafil no potenció el aumento en el tiempo de sangrado causado por la aspirina.

Sustratos del citocromo P450 — no se espera que CIALIS provoque inhibición ni inducción clínicamente significativa del depuramiento de fármacos metabolizados por las isoformas del citocromo P450 (CYP). Los estudios han demostrado que el tadalafil no inhibe ni induce las isoformas CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1 del P450.

CYP1A2 (p. ej., teofilina) — el tadalafil no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la teofilina. Cuando se administró tadalafil a pacientes que toman teofilina, se observó un pequeño incremento (3 latidos por minuto) del aumento en la frecuencia cardíaca asociado a la teofilina.

CYP2C9 (p. ej., warfarina) — el tadalafil no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (ABC) a la warfarina-S o la warfarina-R, ni tampoco provocó cambios en el tiempo de protrombina inducido por la warfarina.

CYP3A4 (p. ej., midazolam o lovastatina) — el tadalafil no tuvo un efecto significativo sobre la exposición (ABC) al midazolam o la lovastatina.

Glicoproteína P (p. ej., digoxina) — la coadministración de tadalafil (40 mg una vez al día) durante 10 días no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética en estado estable de la digoxina (0.25 mg/día) en pacientes sanos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Embarazo categoría B — CIALIS (tadalafil) no está indicado para su utilización en mujeres. No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de CIALIS en mujeres embarazadas.

Resumen de riesgos — Según datos de pruebas en animales, no se espera que CIALIS aumente el riesgo de alteraciones adversas congénitas en humanos.

Datos en animales — Los estudios de reproducción animal no mostraron evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad ni fetotoxicidad cuando se administró tadalafil a ratas o ratonas preñadas en exposiciones de hasta 11 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 20 mg/día durante la organogénesis. En uno de dos estudios del desarrollo perinatal/postnatal en ratas, la supervivencia postnatal de las crías disminuyó después de la exposición materna a dosis de tadalafil superiores a 10 veces la MRHD basada en el ABC. Se produjeron signos de toxicidad materna en dosis superiores a 16 veces la MRHD basada en el ABC. Las crías que sobrevivieron tuvieron un desarrollo y desempeño reproductivo normales.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas a dosis de 60, 200 y 1000 mg/kg, se observó una reducción en la supervivencia postnatal de las crías. El nivel sin observación de efectos (NOEL, por sus siglas en inglés) para la toxicidad materna fue de 200 mg/kg/día y para la toxicidad del desarrollo fue de 30 mg/kg/día. Esto da aproximadamente múltiplos de 16 y 10 veces la exposición, respectivamente, del ABC en seres humanos para la MRHD de 20 mg.

El tadalafil y/o sus metabolitos atraviesan la placenta, lo que da como resultado la exposición del feto en ratas.

### 8.3 Madres que amamantan

CIALIS no está indicado para su utilización en mujeres. El tadalafil y/o sus metabolitos se secretaron en la leche de ratas que amamantaban en concentraciones aproximadamente 2.4 veces superiores a las observadas en el plasma.

### 8.4 Uso pediátrico

CIALIS no está indicado para su utilización en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 18 años.

### 8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes que participaron en los estudios clínicos de DE de tadalafil, aproximadamente el 19 por ciento tenía 65 años o más y aproximadamente el 2 por ciento tenía 75 años o más. Del número total de pacientes que participaron en los estudios clínicos de HBP de tadalafil (incluido el estudio de DE/HBP), aproximadamente el 40% tenía más de 65 años y aproximadamente el 10% tenía 75 años o más. Sin embargo, en los estudios controlados con placebo con CIALIS para la DE, se informaron casos de diarrea con mayor frecuencia en pacientes de 65 años o más que fueron tratados con CIALIS (2.5% de los pacientes) [*consulte Reacciones adversas (6.1.)*]. No se justifica ajustar la dosis según la edad únicamente. Sin embargo, se debe considerar una mayor sensibilidad a los medicamentos en algunos individuos mayores. [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### 8.6 Insuficiencia hepática

En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafil (ABC) en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B en la escala de Child Pugh) era comparable a la exposición en sujetos sanos cuando se les administró una dosis de 10 mg. No existen datos disponibles acerca de dosis superiores a 10 mg de tadalafil en pacientes con insuficiencia hepática. No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C en la escala de Child Pugh). [*consulte Dosificación y administración (2.6) y Advertencias y precauciones (5.8)*].

### 8.7 Insuficiencia renal

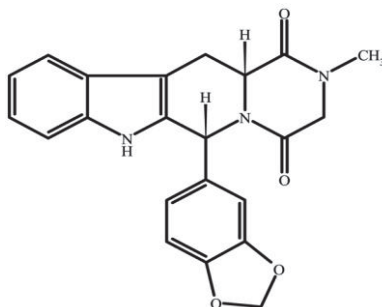
En estudios de farmacología clínica con tadalafil en dosis única (5 a 10 mg), la exposición al tadalafil (ABC) se duplicó en sujetos con depuración de creatinina de 30 a 80 ml/min. En sujetos que padecían nefropatía terminal en hemodiálisis hubo un incremento de dos veces en la  $C_{max}$  y un incremento de 2.7 a 4.8 veces en el ABC después de la administración en dosis única de 10 o 20 mg de tadalafil. La exposición al metilcatecol total (no conjugado más glucurónido) fue de 2 a 4 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal en comparación con los que tienen una función renal normal. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas después de la dosis) no contribuyó en gran medida a la eliminación del tadalafil o el metabolito. En un estudio de farmacología clínica (N=28) con una dosis de 10 mg, el dolor de espalda se informó como un evento adverso limitante en pacientes varones con depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min. Con una dosis de 5 mg, la incidencia y gravedad del dolor de espalda no fueron significativamente distintas a las de la población en general. En pacientes en hemodiálisis que toman 10 o 20 mg de tadalafil, no se informaron casos de dolor de espalda. [*consulte Dosificación y administración (2.6) y Advertencias y precauciones (5.7)*].

## 10 SOBREDOSIS

Se han administrado dosis únicas de hasta 500 mg a sujetos sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En casos de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte según sea necesario. La hemodiálisis no contribuye en gran medida a la eliminación del tadalafil.

## 11 DESCRIPCIÓN

CIALIS (tadalafil) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). El tadalafil tiene la fórmula empírica  $C_{22}H_{19}N_3O_4$  que representa un peso molecular de 389.41. La fórmula estructural es:



La designación química es pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R,12aR)-. Es una sustancia sólida cristalina prácticamente insoluble en agua y muy ligeramente soluble en etanol.



CIALIS está disponible como tabletas con forma de almendra para su administración oral. Cada tableta contiene 2.5, 5, 10 o 20 mg de tadalafil y los siguientes componentes inactivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y triacetina.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

La erección del pene durante la estimulación sexual se debe a un aumento del flujo sanguíneo del pene producido por la relajación de las arterias penianas y del músculo cavernoso liso. Esta respuesta está mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) desde los terminales nerviosos y las células endoteliales, que estimula la síntesis de cGMP en las células del músculo liso. El GMP cíclico causa la relajación del músculo liso y el aumento del flujo sanguíneo en el cuerpo cavernoso. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil al aumentar la cantidad de cGMP. El tadalafil inhibe la PDE5. Dado que es necesaria la estimulación sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 mediante el tadalafil no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

El efecto inhibitorio de la PDE5 en la concentración de cGMP en el cuerpo cavernoso y las arterias pulmonares también se observa en el músculo liso de la próstata, la vejiga y su suministro vascular. El mecanismo para reducir los síntomas de la HBP no se ha establecido.

Estudios *in vitro* han demostrado que el tadalafil es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso del cuerpo cavernoso, en la próstata y en la vejiga, así como también en el músculo liso vascular y visceral, en el músculo esquelético, la uretra, las plaquetas, los riñones, pulmones, el cerebelo, corazón, hígado, los testículos, la vesícula seminal y el páncreas.

Los estudios *in vitro* han demostrado que el efecto del tadalafil es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas. Estos estudios han demostrado que el tadalafil es >10,000 veces más potente para la PDE5 que para las enzimas PDE1, PDE2, PDE4, y PDE7, que se encuentran en el corazón, cerebro, los vasos sanguíneos, el hígado, los leucocitos, el músculo esquelético y otros órganos. El tadalafil es >10,000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos. Además, el tadalafil es 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafil es >9,000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE8, PDE9 y PDE10. El tadalafil 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 humana, los testículos, el músculo esquelético y en otros tejidos (por ejemplo, la corteza suprarrenal). *In vitro*, el tadalafil inhibe el recombinante humano PDE11A1 y, en menor grado, las actividades de la PDE11A4 en concentraciones dentro del rango terapéutico. No se ha definido la función fisiológica ni la consecuencia clínica de la inhibición de la PDE11 en humanos.

### 12.2 Farmacodinámica

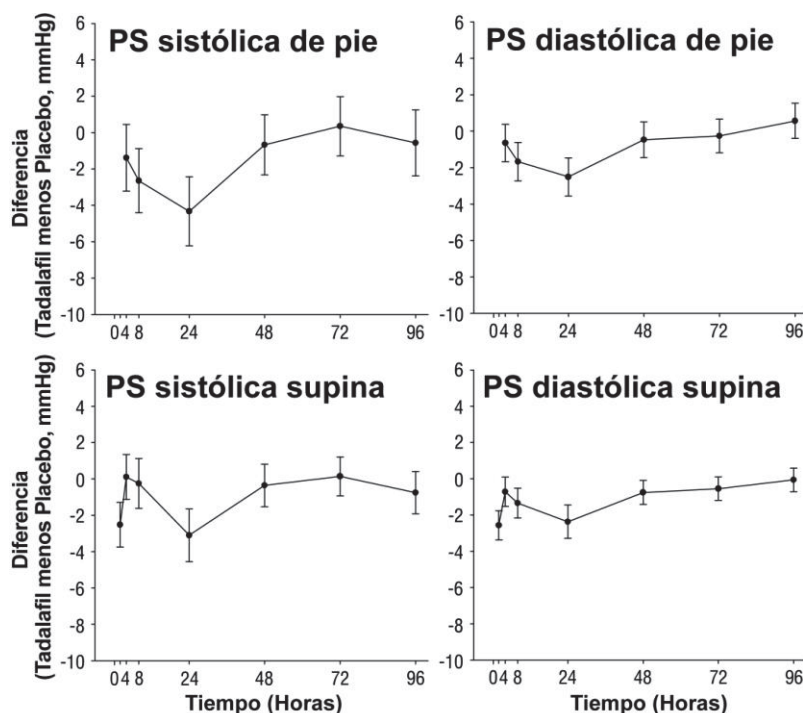
#### Efectos sobre la presión sanguínea

La administración de tadalafil de 20 mg a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con el placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica en posición supina (diferencia en la disminución promedio máxima de 1.6/0.8 mm Hg, respectivamente) y en la presión sanguínea sistólica y diastólica en posición de pie (diferencia en la disminución promedio máxima de 0.2/4.6 mm Hg, respectivamente). Además, no hubo efectos significativos en la frecuencia cardíaca.

#### Efectos sobre la presión sanguínea al administrarse con nitratos

En estudios clínicos farmacológicos, se demostró que el tadalafil (5 a 20 mg) potencia el efecto hipotensivo de los nitratos. Por lo tanto, el uso de CIALIS en pacientes que tomen cualquier forma de nitrato está contraindicado [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].

Se realizó un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafil, en caso de que se requiera nitroglicerina en una situación de emergencia después de haber tomado tadalafil. Este estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo se realizó en 150 sujetos masculinos de al menos 40 años de edad (incluidos pacientes con diabetes mellitus y/o hipertensión controlada) que recibieron dosis diarias de 20 mg de tadalafil o placebo correspondiente durante 7 días. A los pacientes se les administró una dosis única de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual (NTG) en puntos de tiempo especificados previamente, después de su última dosis de tadalafil (2, 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después del tadalafil). El objetivo del estudio era determinar cuándo, después de la dosificación de tadalafil, no se observaba una interacción aparente de la presión sanguínea. En este estudio, se observó una interacción significativa entre el tadalafil y la NTG en cada punto de tiempo hasta 24 horas inclusive. A las 48 horas, por la mayoría de las medidas hemodinámicas, no se observó interacción entre el tadalafil y la NTG, aunque algunos sujetos con mayor dosis de tadalafil en comparación con placebo experimentaron una mayor disminución de la presión sanguínea en este punto de tiempo. Después de las 48 horas, no se detectó la interacción (*consulte la Figura 1*).



**Figura 1: Cambio promedio máximo de la presión sanguínea (tadalafíl menos placebo, estimación de punto con IC del 90%) en respuesta a la nitroglicerina sublingual en 2 (supina solamente), 4, 8, 24, 48, 72 y 96 horas después de la última dosis de tadalafíl de 20 mg o placebo**

Por lo tanto, la administración de CIALIS junto con nitratos está contraindicada. En los pacientes que han tomado CIALIS, cuando la administración de nitrato se estima médicamente necesaria ante una situación de riesgo vital, deben transcurrir al menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de considerarse la administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos se deben seguir administrando solo bajo atenta supervisión médica con el seguimiento hemodinámico correspondiente [consulte *Contraindicaciones (4.1)*].

#### Efecto sobre la presión sanguínea al administrarse con bloqueadores alfa

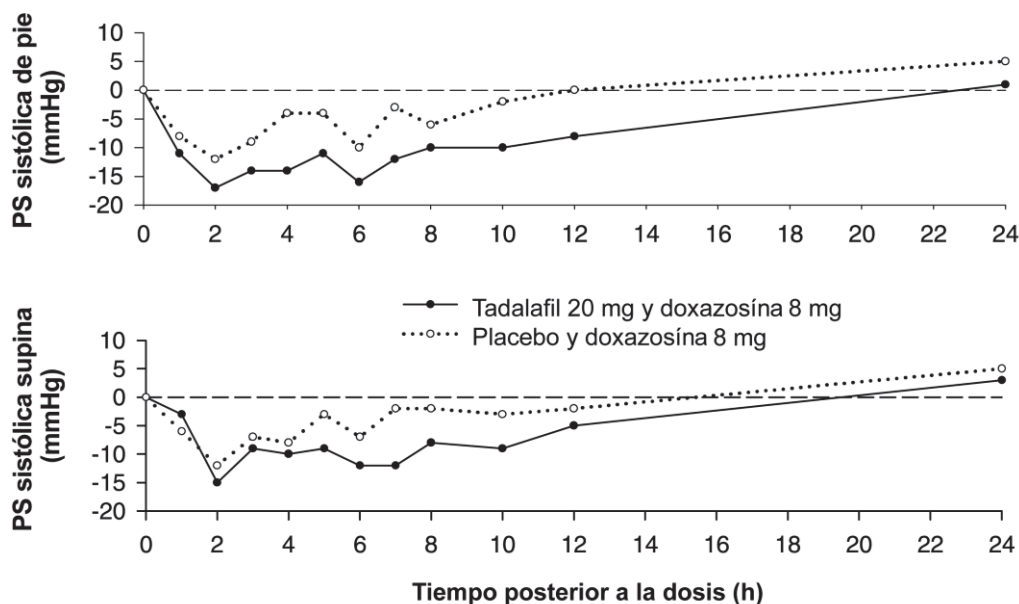
Se realizaron seis estudios clínicos farmacológicos cruzados, aleatorios, doble ciego para investigar la posible interacción de tadalafíl con agentes bloqueadores alfa en hombres sanos [consulte *Dosificación y administración (2.7)* y *Advertencias y precauciones (5.6)*]. En cuatro estudios, se administró una dosis oral única de tadalafíl a hombres sanos que tomaron diariamente (al menos 7 días de duración) algún bloqueador alfa oral. En dos estudios, se administró diariamente un bloqueador alfa oral (al menos 7 días de duración) a sujetos sanos que tomaban dosis diarias repetidas de tadalafíl.

**Doxazosina** — se realizaron tres estudios clínicos farmacológicos con tadalafíl y doxazosina, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico.

En el primer estudio con doxazosina, se administró una sola dosis oral única de tadalafíl de 20 mg o placebo en un diseño cruzado de 2 períodos a sujetos sanos que tomaban diariamente 8 mg de doxazosina oral (N=18 sujetos). La doxazosina se administró al mismo tiempo que tadalafíl o placebo después de un mínimo de siete días de dosificación con doxazosina (consulte la Tabla 5 y la Figura 2).

**Tabla 5: Estudio 1 con doxazosina (8 mg/día): Disminución promedio máxima (IC del 95%) de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica (mm Hg)	Tadalafíl 20 mg
Supina	3.6 (-1.5, 8.8)
De pie	9.8 (4.1, 15.5)



**Figura 2: Estudio 1 con doxazosina: cambio promedio desde el valor inicial en la presión sanguínea sistólica**

La presión sanguínea se midió de forma manual en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas después de la administración de tadalafil o placebo. Los valores atípicos se definieron como sujetos con una presión sanguínea sistólica de pie de <85 mm Hg o una disminución desde el punto de referencia en la presión sanguínea sistólica de pie de >30 mm Hg en uno o más puntos de tiempo. Hubo valores atípicos de nueve y tres después de administrar tadalafil de 20 mg y placebo, respectivamente. Cinco y dos sujetos fueron valores atípicos debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de pie de >30 mm Hg, mientras que cinco y un sujetos fueron valores atípicos debido a una PS sistólica de pie <85 mm Hg después de administrar tadalafil y placebo, respectivamente. Se evaluaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con los efectos de la presión sanguínea. No se informaron esos eventos después de administrar placebo. Se informaron dos de esos eventos después de la administración de tadalafil. Se informó vértigo en un sujeto que comenzó 7 horas después de la administración de la dosis y duró unos 5 días. Este sujeto anteriormente experimentó un episodio leve de vértigo con la doxazosina y el placebo. Se informó mareo en otro sujeto que comenzó 25 minutos después de la administración de la dosis y duró 1 día. No se informó síncope.

En el segundo estudio con doxazosina, se administró una dosis oral única de 20 mg de tadalafil a sujetos sanos que tomaron diariamente doxazosina oral, de 4 u 8 mg. El estudio (N=72 sujetos) se realizó en tres partes, un cruce de 3 períodos cada una.

En la parte A (N=24), los sujetos se ajustaron a 4 mg de doxazosina administrada diariamente a las 8 a.m. El tadalafil se administró a las 8 a.m., 4 p.m. u 8 p.m. No hubo control de placebo.

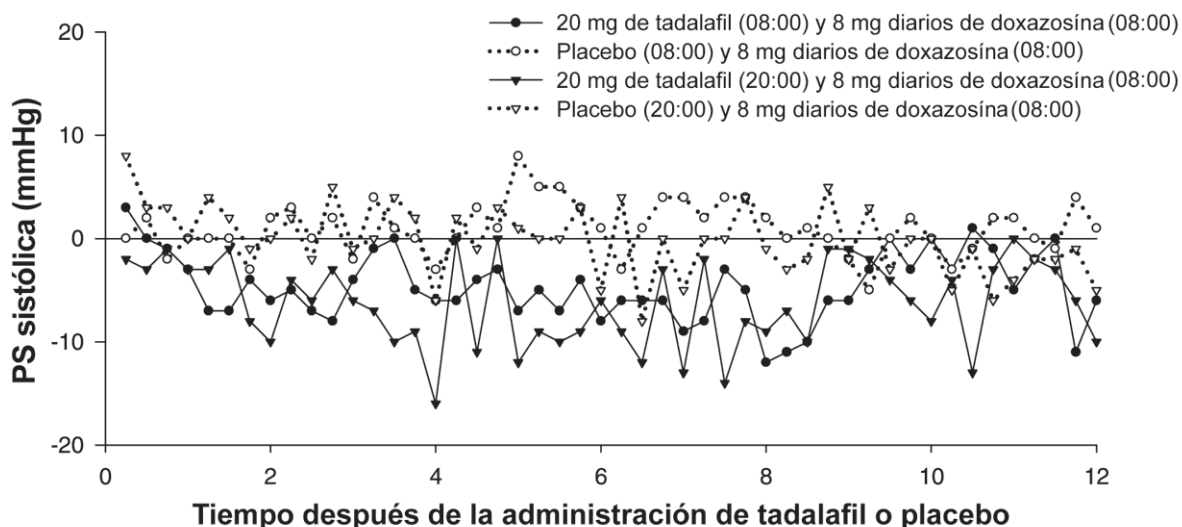
En la parte B (N=24), los sujetos se ajustaron a 4 mg de doxazosina administrada diariamente a las 8 p.m. El tadalafil se administró a las 8 a.m., 4 p.m. u 8 p.m. No hubo control de placebo.

En la parte C (N=24), los sujetos se ajustaron a 8 mg de doxazosina administrada diariamente a las 8 a.m. En esta parte, se administró tadalafil o placebo a las 8 a.m. u 8 p.m.

En la Tabla 6 y la Figura 3 se muestran disminuciones promedio máximas en la presión sanguínea sistólica con sustracción de placebo durante un período de 12 horas después de la administración de la dosis en la parte del estudio controlada con placebo (parte C).

**Tabla 6: Estudio 2 con doxazosina (8 mg/día) (parte C): disminución promedio máxima de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica (mm Hg)	Tadalafil de 20 mg a las 8 a.m.	Tadalafil de 20 mg a las 8 p.m.
Monitoreo ambulatorio de la presión sanguínea (ABPM, por sus siglas en inglés)	7	8



**Figura 3: Estudio 2 con doxazosina (parte C): cambio promedio desde el punto de referencia coincidente con el tiempo en la presión sanguínea sistólica**

La presión sanguínea se midió mediante ABPM cada 15 a 30 minutos por hasta 36 horas después de la administración de tadalafilo o placebo. Los sujetos se categorizaron como valores atípicos si se registraron una o más lecturas de presión sanguínea sistólica de <85 mm Hg o si ocurrió una o más disminuciones en la presión sanguínea sistólica de >30 mm Hg desde un punto de referencia coincidente con el tiempo durante el intervalo de análisis.

De los 24 sujetos de la parte C, 16 se categorizaron como valores atípicos después de la administración de tadalafilo y 6 se categorizaron como valores atípicos después de administrar placebo durante el período de 24 horas posterior a la dosis de las 8 a.m. de tadalafilo o placebo. De estos, 5 y 2 fueron valores atípicos debido a una PS sistólica <85 mm Hg, mientras que 15 y 4 fueron valores atípicos debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de >30 mm Hg después de administrar tadalafilo y placebo, respectivamente.

Durante el período de 24 horas posterior a la dosis de las 8 p.m., 17 sujetos se categorizaron como valores atípicos después de la administración de tadalafilo y 7 sujetos después de administrar placebo. De estos, 10 y 2 sujetos fueron valores atípicos debido a una PS sistólica <85 mm Hg, mientras que 15 y 5 sujetos fueron valores atípicos debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de >30 mm Hg después de administrar tadalafilo y placebo, respectivamente.

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

Se evaluaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con los efectos de la presión sanguínea. En el estudio (N=72 sujetos), se informaron 2 de esos eventos después de la administración de tadalafilo (hipotensión sintomática en un sujeto que comenzó 10 horas después de la administración de la dosis y duró aproximadamente 1 hora, y mareos en otro sujeto que comenzaron 11 horas después de administrar la dosis y duraron 2 minutos). No se informaron esos eventos después de administrar placebo. En el período anterior a la dosificación de tadalafilo, se informó un evento severo (mareos) en un sujeto durante la fase de prueba con doxazosina.

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

**Tabla 7: Estudio 3 con doxazosina: disminución promedio máxima (IC del 95%) de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica		Tadalafilo 5 mg
Día 1 de 4 mg de doxazosina	Supina	2.4 (-0.4, 5.2)
	De pie	-0.5 (-4.0, 3.1)
Día 7 de 4 mg de doxazosina	Supina	2.8 (-0.1, 5.7)
	De pie	1.1 (-2.9, 5.0)

La presión sanguínea se midió de forma manual antes de la dosis en dos puntos de tiempo (-30 y -15 minutos) y luego en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis en el primer día de cada dosis de doxazosina, (1 mg, 2 mg, 4 mg), así como en el séptimo día de administración de 4 mg de doxazosina.



Después de la primera dosis de 1 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos en el tadalafil de 5 mg y hubo un valor atípico en el placebo debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de pie de >30 mm Hg.

Hubo 2 valores atípicos en el tadalafil de 5 mg y ninguno en el placebo después de la primera dosis de 2 mg de doxazosina, debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de pie de >30 mm Hg.

No hubo valores atípicos en el tadalafil de 5 mg y dos en el placebo después de la primera dosis de 4 mg de doxazosina, debido a una disminución desde el punto de referencia en la PS sistólica de pie de >30 mm Hg. Hubo un valor atípico en el tadalafil de 5 mg y tres en el placebo después de la primera dosis de 4 mg de doxazosina, debido a una PS sistólica de pie <85 mm Hg. Después del séptimo día de 4 mg de doxazosina, no hubo valores atípicos en el tadalafil de 5 mg, un sujeto con placebo tuvo una disminución >30 mm Hg en la presión sanguínea sistólica de pie, y un sujeto con placebo tuvo una presión sanguínea sistólica de pie <85 mm Hg. Todos los eventos adversos potencialmente relacionados con los efectos de la presión sanguínea se clasificaron como leves o moderados. Hubo dos episodios de síncope en este estudio: un sujeto después de una dosis de tadalafil de 5 mg solamente y otro sujeto después de la coadministración de tadalafil de 5 mg y doxazosina de 4 mg.

*Tamsulosina* — en el primer estudio con tamsulosina, se administró una dosis oral única de tadalafil de 10, 20 mg o placebo en un diseño cruzado de 3 períodos a sujetos sanos que tomaban una vez al día 0.4 mg de tamsulosina, un bloqueador alfa[1A]-adrenérgico selectivo (N=18 sujetos). Se administró tadalafil o placebo 2 horas después de la tamsulosina, luego de un mínimo de siete días de dosis de tamsulosina.

**Tabla 8: Estudio 1 con tamsulosina (0.4 mg por día): disminución promedio máxima (IC del 95%) de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica (mm Hg)	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg
Supina	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)
De pie	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)

La presión sanguínea se midió de forma manual en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación de tadalafil o placebo. Hubo 2, 2 y 1 valores atípicos (sujetos con una disminución desde el punto de referencia en la presión sanguínea sistólica de pie de >30 mm Hg en uno o más puntos de tiempo) después de la administración de tadalafil de 10 mg, 20 mg y placebo, respectivamente. No hubo sujetos con una presión sanguínea sistólica de pie <85 mm Hg. No se informaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con los efectos de la presión sanguínea. No se informó síncope.

En el segundo estudio con tamsulosina, los sujetos sanos (N=39 tratados; 35 completados) recibieron una dosis diaria, durante 14 días, de tadalafil de 5 mg o placebo en un diseño cruzado de dos períodos. Se agregó la dosificación diaria de 0.4 mg de tamsulosina durante los últimos siete días de cada período.

**Tabla 9: Estudio 2 con tamsulosina: disminución promedio máxima (IC del 95%) de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica	Tadalafil 5 mg	
Día 1 de 0.4 mg de tamsulosina	Supina	-0.1 (-2.2, 1.9)
	De pie	0.9 (-1.4, 3.2)
Día 7 de 0.4 mg de tamsulosina	Supina	1.2 (-1.2, 3.6)
	De pie	1.2 (-1.0, 3.5)

La presión sanguínea se midió de forma manual antes de la dosis en dos puntos de tiempo (-30 y -15 minutos) y luego en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosis en el primer, sexto y séptimo día de administración de tamsulosina. No hubo valores atípicos (sujetos con una disminución desde el punto de referencia en la presión sanguínea sistólica de pie de >30 mm Hg en uno o más puntos de tiempo). Un sujeto con placebo más tamsulosina (Día 7) y un sujeto con tadalafil más tamsulosina (Día 6) tuvieron una presión sanguínea sistólica de pie <85 mm Hg. No se informaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con la presión sanguínea. No se informó síncope.

*Alfuzosín* — se administró una dosis oral única de tadalafil de 20 mg o placebo en un diseño cruzado de 2 períodos a sujetos sanos que tomaban una vez al día tabletas de liberación prolongada de alfuzosín HCl 10 mg, un bloqueador alfa[1]-adrenérgico (N=17 sujetos completados). Se administró tadalafil o placebo 4 horas después del alfuzosín, luego de un mínimo de siete días de dosificación con alfuzosín.

**Tabla 10: Estudio con alfuzosín (10 mg por día): disminución promedio máxima (IC del 95%) de la presión sanguínea sistólica**

Disminución promedio máxima sustraída del placebo en la presión sanguínea sistólica (mm Hg)	Tadalafil 20 mg
Supina	2.2 (-0.9,-5.2)
De pie	4.4 (-0.2, 8.9)

La presión sanguínea se midió de forma manual en 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 20 y 24 horas después de la dosificación de tadalafil o placebo. Hubo 1 valor atípico (sujeto con una presión sanguínea sistólica de pie <85 mm Hg) después de la administración de tadalafil de 20 mg. No hubo sujetos con una disminución desde el punto de referencia en la presión sanguínea sistólica de pie de >30 mm Hg en uno o más puntos de tiempo. No se informaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con los efectos de la presión sanguínea. No se informó síncope.

#### Efectos sobre la presión sanguínea al administrarse con antihipertensivos

*Amlodipina* — se realizó un estudio para evaluar la interacción de la amlodipina (5 mg diarios) y el tadalafil de 10 mg. No hubo efecto del tadalafil sobre los niveles sanguíneos con amlodipina y tampoco hubo efecto de la amlodipina sobre los niveles sanguíneos con tadalafil. La reducción promedio en la presión sanguínea sistólica/diastólica supina debida al tadalafil de 10 mg en sujetos que tomaban amlodipina fue de 3/2 mm Hg, en comparación con el placebo. En un estudio similar con tadalafil de 20 mg, no hubo diferencias clínicamente significativas entre el tadalafil y el placebo en sujetos que tomaban amlodipina.

*Bloqueadores de los receptores de angiotensina II* (con y sin otros antihipertensivos) — se realizó un estudio para evaluar la interacción de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y tadalafil de 20 mg. Los sujetos del estudio tomaban cualquier bloqueador de receptores de angiotensina II que se comercializa, ya sea solo, como componente de un producto de combinación, o bien como parte de un régimen antihipertensivo múltiple. Después de la dosificación, las mediciones ambulatorias de la presión sanguínea revelaron diferencias entre el tadalafil y el placebo de 8/4 mm Hg en la presión sanguínea sistólica/diastólica.

*Bendroflumetiazida* — se realizó un estudio para evaluar la interacción de la bendroflumetiazida (2.5 mg diarios) y el tadalafil de 10 mg. Después de la dosificación, la reducción promedio en la presión sanguínea sistólica/diastólica supina debida al tadalafil de 10 mg en sujetos que tomaban bendrofluazida fue de 6/4 mm Hg, en comparación con el placebo.

*Enalapril* — se realizó un estudio para evaluar la interacción del enalapril (10 a 20 mg diarios) y el tadalafil de 10 mg. Después de la dosificación, la reducción promedio en la presión sanguínea sistólica/diastólica supina debida al tadalafil de 10 mg en sujetos que tomaban enalapril fue de 4/1 mm Hg, en comparación con el placebo.

*Metoprolol* — se realizó un estudio para evaluar la interacción del metoprolol de liberación continua (25 a 200 mg diarios) y el tadalafil de 10 mg. Después de la dosificación, la reducción promedio en la presión sanguínea sistólica/diastólica supina debida al tadalafil de 10 mg en sujetos que tomaban metoprolol fue de 5/3 mm Hg, en comparación con el placebo.

#### Efectos sobre la presión sanguínea al administrarse con alcohol

El alcohol y los inhibidores de la PDE5, incluido el tadalafil, son vasodilatadores sistémicos leves. La interacción del tadalafil con el alcohol se evaluó en 3 estudios clínicos farmacológicos. En 2 de estos, se administró alcohol con una dosis de 0.7 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 6 onzas de vodka de 80 grados en un hombre de 80 kilos, y se administró tadalafil con una dosis de 10 mg en un estudio y 20 mg en otro. En ambos estudios, todos los pacientes bebieron la dosis completa de alcohol en el transcurso de 10 minutos desde el inicio. En uno de estos dos estudios, se confirmaron niveles de alcohol en la sangre de 0.08%. En estos dos estudios, más pacientes tuvieron disminuciones clínicamente significativas en la presión sanguínea al combinar tadalafil y alcohol, en comparación con el alcohol solo. Algunos sujetos informaron mareos posturales y se observó hipotensión ortostática en algunos de ellos. Cuando se administró tadalafil de 20 mg con una dosis más baja de alcohol (0.6 g/kg, que es equivalente a aproximadamente 4 onzas de vodka de 80 grados, administrados en menos de 10 minutos), no se observó hipotensión ortostática, se produjeron mareos con frecuencia similar al alcohol solo y no se potenciaron los efectos hipotensivos del alcohol.

El tadalafil no afectó las concentraciones plasmáticas de alcohol y el alcohol no afectó las concentraciones plasmáticas de tadalafil.

#### Efectos sobre las pruebas de esfuerzo

Los efectos del tadalafil sobre la función cardíaca, la hemodinámica y la tolerancia al ejercicio se investigaron en un solo estudio clínico farmacológico. En este ensayo ciego cruzado, se inscribieron 23 sujetos con enfermedad coronaria estable y evidencia de isquemia cardíaca inducida por ejercicio. El criterio de valoración primario fue el tiempo para la isquemia cardíaca. La diferencia promedio en el tiempo total de ejercicio fue de 3 segundos (tadalafil de 10 mg menos placebo), lo cual no representó una diferencia clínicamente significativa. Análisis estadísticos adicionales demostraron que el tadalafil no fue inferior al placebo con respecto al tiempo para padecer isquemia. Cabe destacar que, en este estudio, en algunos sujetos que recibieron tadalafil seguido de nitroglicerina sublingual en el período posterior al

ejercicio, se observaron reducciones clínicamente significativas en la presión sanguínea, concordantes con el incremento mediante tadalafil de los efectos reductores de la presión sanguínea que tienen los nitratos.

#### Efectos sobre la visión

Una dosis oral de inhibidores de la fosfodiesterasa ha demostrado insuficiencia transitoria relacionada con la dosis en cuanto a la discriminación de colores (azul/verde), mediante la prueba Farnsworth-Munsell 100-hue, con efectos máximos cerca del tiempo de los niveles plasmáticos máximos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de la PDE6, que está involucrada en la fototransducción de la retina. En un estudio para evaluar los efectos de una dosis de tadalafil de 40 mg en la visión (N=59), no se observaron efectos sobre la agudeza visual, la presión intraocular ni la pupilometría. En todos los estudios clínicos con CIALIS, los informes de cambios en la visión de colores fueron poco frecuentes (<0.1% de los pacientes).

#### Efectos sobre las características de los espermatozoides

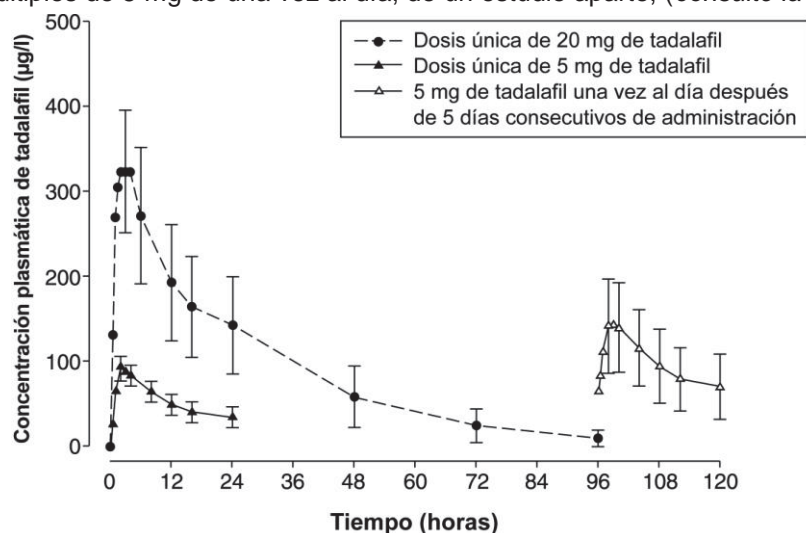
Se realizaron tres estudios en hombres para evaluar el efecto potencial sobre las características de los espermatozoides que tiene el tadalafil de 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrado diariamente. No hubo efectos adversos en la morfología ni en la motilidad de los espermatozoides en ninguno de los tres estudios. En el estudio de 10 mg de tadalafil durante 6 meses y el estudio de 20 mg de tadalafil durante 9 meses, los resultados demostraron una disminución en las concentraciones promedio de espermatozoides en relación con el placebo, aunque estas diferencias no fueron clínicamente significativas. Este efecto no se observó en el estudio de 20 mg de tadalafil tomado durante 6 meses. Además, no hubo efectos adversos en las concentraciones promedio de las hormonas reproductivas, la testosterona, la hormona luteinizante ni la hormona folículo estimulante con 10 o 20 mg de tadalafil en comparación con el placebo.

#### Efectos sobre la electrofisiología cardíaca

El efecto de una dosis de 100 mg de tadalafil en el intervalo QT se evaluó en el momento de concentración máxima de tadalafil en un estudio cruzado, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y activo (ibutilide intravenoso) en 90 hombres sanos de entre 18 y 53 años de edad. El cambio medio en QT<sub>c</sub> (corrección QT Fridericia) para el tadalafil, en relación con el placebo, fue de 3.5 milisegundos (IC bilateral del 90%=1.9, 5.1). El cambio promedio en QT<sub>c</sub> (corrección QT individual) para el tadalafil, en relación con el placebo, fue de 2.8 milisegundos (IC bilateral del 90%=1.2, 4.4). Se eligió una dosis de 100 mg de tadalafil (5 veces la dosis más alta recomendada) porque esta dosis produce exposiciones que abarcan las observadas luego de coadministrar tadalafil con inhibidores potentes del CYP3A4 o aquellas observadas en insuficiencia renal. En este estudio, el aumento promedio en la frecuencia cardíaca asociado a una dosis de 100 mg de tadalafil en comparación con placebo fue de 3.1 latidos por minuto.

### 12.3 Farmacocinética

En un rango de dosis de 2.5 a 20 mg, la exposición al tadalafil (ABC) aumenta proporcionalmente con la dosis en los sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado estable se alcanzan en el transcurso de 5 días de dosificación una vez al día y la exposición es aproximadamente 1.6 veces mayor que después de una dosis. En la Figura 4 se indican las concentraciones promedio de tadalafil medidas después de la administración de una única dosis oral de 20 mg y dosis únicas y múltiples de 5 mg de una vez al día, de un estudio aparte, (*consulte la Figura 4*) a hombres sanos.



**Figura 4: Concentraciones plasmáticas de tadalafil (promedio ± DU, Dosis Única) después de una dosis de 20 mg de tadalafil y dosis únicas y múltiples de 5 mg una vez al día**

**Absorción** — después de la administración de una dosis oral, la concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ) de tadalafil se alcanza entre 30 minutos y 6 horas (mediana de tiempo de 2 horas). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta del tadalafil después de una dosificación oral.

El índice y el grado de absorción del tadalafil no se ven influenciados por los alimentos, de modo que CIALIS se puede tomar con o sin alimentos.

**Distribución** — el volumen promedio aparente de distribución después de la administración oral es de aproximadamente 63 L, lo cual indica que el tadalafil se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas, el 94% del tadalafil en el plasma se une a proteínas.

Menos del 0.0005% de la dosis administrada apareció en el semen de los sujetos sanos.

**Metabolismo** — el tadalafil es predominantemente metabolizado por el CYP3A4 para un metabolito catecol. El metabolito catecol sufre una metilación y glucuronidación extensas para formar el metilcatecol y el conjugado glucurónico de metilcatecol, respectivamente. El metabolito circulante principal es el glucurónido de metilcatecol. Las concentraciones de metilcatecol son menores que el 10% de las concentraciones de glucurónido. Los datos *in vitro* sugieren que no se espera que los metabolitos sean farmacológicamente activos en las concentraciones observadas de metabolitos.

**Excreción** — la depuración oral promedio del tadalafil es de 2.5 l/h y la vida media terminal promedio es de 17.5 horas en sujetos sanos. El tadalafil se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente por las heces (aproximadamente 61% de la dosis) y en menor grado por la orina (aproximadamente 36% de la dosis).

**Uso geriátrico** — los sujetos mayores sanos de sexo masculino (de 65 años o más) tuvieron un depuramiento oral menor del tadalafil, lo que da como resultado una exposición 25% mayor (ABC) sin efectos sobre  $C_{max}$  relativa a la observada en sujetos sanos de entre 19 y 45 años de edad. No se justifica ajustar la dosis según la edad únicamente. Sin embargo, se debe considerar la mayor sensibilidad a los medicamentos en algunos individuos mayores [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

**Uso pediátrico** — el tadalafil no se ha evaluado en personas menores de 18 años [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

**Pacientes con diabetes mellitus** — en pacientes de sexo masculino con diabetes mellitus después de una dosis de 10 mg de tadalafil, la exposición (ABC) se redujo aproximadamente un 19% y la  $C_{max}$  fue 5% menor que la observada en sujetos sanos. No se justifica ajustar la dosis.

**Pacientes con HBP** — en pacientes con HBP después de una dosis y dosis múltiples de 20 mg de tadalafil, no se observaron diferencias estadísticamente importantes en la exposición (ABC y  $C_{max}$ ) entre sujetos mayores (70 a 85 años) y jóvenes ( $\leq 60$  años de edad). No se justifica ajustar la dosis.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis e insuficiencia de la fertilidad

**Carcinogénesis** — el tadalafil no fue carcinogénico en ratas ni ratones cuando se administró diariamente durante 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día. Las exposiciones sistémicas al fármaco, según la medición del ABC de tadalafil sin fijar, fueron aproximadamente 10 veces para los ratones y 14 y 26 veces para las ratas macho y hembra, respectivamente, mayores que la exposición en humanos de sexo masculino que recibieron la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) de 20 mg.

**Mutagénesis** — el tadalafil no fue mutagénico *in vitro* en los ensayos bacterianos de Ames ni en la prueba de mutación directa en células de linfoma de ratón. El tadalafil no fue clastogénico *in vitro* en la prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos ni en los ensayos *in vivo* de micronúcleos en ratas.

**Insuficiencia de la fertilidad** — no hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento reproductivo ni la morfología del órgano reproductor de ratas macho ni hembra que recibieron dosis orales de tadalafil de hasta 400 mg/kg/día, dosis que produjeron ABC para el tadalafil sin fijar de 14 veces más para los machos o 26 veces más para las hembras que las exposiciones observadas en seres humanos de sexo masculino que recibieron la MRHD de 20 mg. En perros beagle que recibieron tadalafil diariamente durante 3 a 12 meses, se observó una degeneración no reversible relacionada con el tratamiento y atrofia del epitelio tubular seminífero en los testículos en 20%-100% de los perros, lo que produjo una disminución en la espermatogénesis en 40%-75% de los perros que recibieron dosis de  $\geq 10$  mg/kg/día. La exposición sistémica (basada en el ABC) en el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) (10 mg/kg/día) para tadalafil sin fijar fue similar a la esperada en humanos a 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.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Estudios en animales mostraron inflamación vascular en ratones, ratas y perros tratados con tadalafil. En ratas y ratones se observó necrosis linfoide y hemorragias en el bazo, timo y ganglios linfáticos mesentéricos ante la exposición a tadalafil sin fijar de 2 a 33 veces superior a la exposición en seres humanos (ABC) a la MRHD de 20 mg. En los perros, se observó una incidencia mayor de arteritis diseminada en estudios de 1 y 6 meses con la exposición a tadalafil sin fijar de 1 a 54 veces superior a la exposición de seres humanos (ABC) a la MRHD de 20 mg. En un estudio de 12 meses con perros, no se observó arteritis diseminada, pero 2 perros mostraron disminución marcada de glóbulos blancos (neutrófilos) y disminución moderada de plaquetas con signos inflamatorios ante exposiciones al tadalafil sin fijar



aproximadamente 14 a 18 veces superior a la exposición de seres humanos a la MRHD de 20 mg. Los hallazgos hematológicos anormales fueron reversibles dentro de 2 semanas tras la suspensión del tratamiento.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 CIALIS para usar según sea necesario para la DE

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

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

En estos 7 ensayos, se tomó CIALIS según fue necesario, en dosis que variaron entre 2.5 y 20 mg, hasta una vez por día. Los pacientes podían elegir el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y el momento de intentar mantener actividad sexual. No se restringió la ingesta de alimentos ni alcohol.

Se utilizaron varias herramientas para evaluar el efecto de CIALIS sobre la función eréctil. Las 3 mediciones de resultados primarios fueron el dominio de la función eréctil (FE) del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, por sus siglas en inglés) y las Preguntas 2 y 3 del Perfil del Encuentro Sexual (SEP, por sus siglas en inglés). El IIEF es un cuestionario que abarca 4 semanas y que se administró al final de un período de punto de referencia sin tratamiento y posteriormente en las visitas de seguimiento tras 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 en que los pacientes registran cada intento de actividad sexual durante todo el estudio. La pregunta 2 del SEP es: "¿Logró introducir el pene en la vagina de su compañera?". La pregunta 3 del SEP es: "¿Su erección duró lo suficiente para tener un coito exitoso?". El porcentaje total de intentos exitosos de introducción del pene en la vagina (SEP2) y de mantener la erección para lograr un coito exitoso (SEP3) se obtiene para cada paciente.

**Resultados en la población con DE en los ensayos en los EE. UU.** — los 2 ensayos primarios de eficacia y seguridad en los EE. UU. incluyeron un total de 402 hombres con disfunción eréctil, con una edad promedio de 59 años (rango de 27 a 87 años). La población fue 78% de blancos, 14% de negros, 7% de hispanos y 1% de otras etnias, e incluyó pacientes con distintos grados de DE, etiologías (orgánica, psicogénica, mixta), y con varias afecciones comórbidas, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (>90%) informó una duración de DE de al menos 1 año. El Estudio A se realizó principalmente en centros académicos. El Estudio B se realizó principalmente en consultorios comunitarios de urología. En cada uno de estos 2 ensayos, 20 mg de CIALIS mostraron mejoras clínica y estadísticamente significativas en las 3 variables primarias de eficacia (consulte la Tabla 11). El efecto de CIALIS en el tratamiento no disminuyó con el tiempo.

**Tabla 11: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para las variables de eficacia primaria en los dos ensayos primarios en los EE. UU.**

	Estudio A			Estudio B		
	Placebo	CIALIS 20 mg	valor p	Placebo	CIALIS 20 mg	valor p
	(N=49)	(N=146)		(N=48)	(N=159)	
<b>Puntuación del dominio de FE</b>						
Criterio de valoración	13.5	19.5		13.6	22.5	
Cambio desde el punto de referencia	-0.2	6.9	<.001	0.3	9.3	<.001
<b>Introducción del pene (SEP2)</b>						
Criterio de valoración	39%	62%		43%	77%	
Cambio desde el punto de referencia	2%	26%	<.001	2%	32%	<.001
<b>Mantenimiento de la erección (SEP3)</b>						
Criterio de valoración	25%	50%		23%	64%	
Cambio desde el punto de referencia	5%	34%	<.001	4%	44%	<.001

**Resultados de la población general con DE en ensayos fuera de los EE. UU.** — los 5 estudios primarios de eficacia y seguridad realizados en la población general con DE fuera de los EE. UU. incluyeron a 1112 pacientes, con una edad promedio de 59 años (rango de 21 a 82 años). La población fue 76% de blancos, 1% de negros, 3% de

hispanos y 20% de otras etnias, e incluyó pacientes con distintos grados de DE, etiologías (orgánica, psicogénica, mixta), y con varias afecciones comórbidas, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (90%) informó una DE de al menos 1 año. En estos 5 ensayos, 5, 10 y 20 mg de CIALIS mostraron mejoras clínicas y estadísticamente significativas en las 3 variables primarias de eficacia (*consulte las Tablas 12, 13 y 14*). El efecto de CIALIS en el tratamiento no disminuyó con el tiempo.

**Tabla 12: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para el dominio de FE del IIEF en la población general con DE en cinco ensayos primarios fuera de los EE. UU.**

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
<b>Estudio C</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	15.0 [0.7]	17.9 [4.0]	20.0 [5.6]	
		<i>p</i> =.006	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio D</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	14.4 [1.1]	17.5 [5.1]	20.6 [6.0]	
		<i>p</i> =.002	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio E</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	18.1 [2.6]		22.6 [8.1]	25.0 [8.0]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001
<b>Estudio F<sup>a</sup></b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	12.7 [-1.6]			22.8 [6.8]
				<i>p</i> <.001
<b>Estudio G</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	14.5 [-0.9]		21.2 [6.6]	23.3 [8.0]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001

<sup>a</sup> La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

**Tabla 13: Promedio de tasa de éxito tras el punto de referencia y cambio desde el punto de referencia para la pregunta 2 del SEP (“¿Logró introducir el pene en la vagina de su compañera?”) en la población general con DE en cinco ensayos fundamentales fuera de los EE. UU.**

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
<b>Estudio C</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	49% [6%]	57% [15%]	73% [29%]	
		<i>p</i> =.063	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio D</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	46% [2%]	56% [18%]	68% [15%]	
		<i>p</i> =.008	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio E</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	55% [10%]		77% [35%]	85% [35%]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001
<b>Estudio F<sup>a</sup></b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	42% [-8%]			81% [27%]
				<i>p</i> <.001
<b>Estudio G</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	45% [-6%]		73% [21%]	76% [21%]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001

<sup>a</sup> La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

**Tabla 14: Promedio de tasa de éxito tras el punto de referencia y cambio desde el punto de referencia para la pregunta 3 del SEP (“¿Su erección duró lo suficiente para tener un coito satisfactorio?”) en la población general con DE en cinco ensayos fundamentales fuera de los EE. UU.**

	Placebo	CIALIS 5 mg	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg
<b>Estudio C</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	26% [4%]	38% [19%]	58% [32%]	
		<i>p</i> =.040	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio D</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	28% [4%]	42% [24%]	51% [26%]	
		<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001	
<b>Estudio E</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	43% [15%]		70% [48%]	78% [50%]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001
<b>Estudio F<sup>a</sup></b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	27% [1%]			74% [40%]
				<i>p</i> <.001
<b>Estudio G</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	32% [5%]		57% [33%]	62% [29%]
			<i>p</i> <.001	<i>p</i> <.001

<sup>a</sup> La duración del tratamiento en el Estudio F fue de 6 meses

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

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

**Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus** — CIALIS demostró ser eficaz en el tratamiento de 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 en un estudio que evaluó específicamente CIALIS en pacientes con DE y con diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=216). En este ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de diseño de grupos paralelos, CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (*consulte la* Tabla 15).

**Tabla 15: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para las principales variables de eficacia en un estudio en pacientes con DE y diabetes**

	Placebo	CIALIS 10 mg	CIALIS 20 mg	
	(N=71)	(N=73)	(N=72)	valor p
<b>Puntuación del dominio de FE</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	12.2 [0.1]	19.3 [6.4]	18.7 [7.3]	<.001
<b>Introducción del pene (SEP2)</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	30% [-4%]	57% [22%]	54% [23%]	<.001
<b>Mantenimiento de la erección (SEP3)</b>				
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	20% [2%]	48% [28%]	42% [29%]	<.001

Resultados de eficacia en pacientes con DE después de una prostatectomía radical — CIALIS demostró ser eficaz para tratar a pacientes que desarrollaron DE después de una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios. En 1 ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de diseño de grupos paralelos en esta población (N=303), CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (consulte la Tabla 16).

**Tabla 16: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para las principales variables de eficacia en un estudio en pacientes que desarrollaron DE después de una prostatectomía radical bilateral con preservación de nervios**

	Placebo	CIALIS 20 mg	
	(N=102)	(N=201)	valor p
<b>Puntuación del dominio de FE</b>			
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	13.3 [1.1]	17.7 [5.3]	<.001
<b>Introducción del pene (SEP2)</b>			
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	32% [2%]	54% [22%]	<.001
<b>Mantenimiento de la erección (SEP3)</b>			
Criterio de valoración [Cambio desde el punto de referencia]	19% [4%]	41% [23%]	<.001

Resultados de estudios para determinar el uso óptimo de CIALIS — se realizaron varios estudios con el objetivo de determinar el uso óptimo de CIALIS en el tratamiento de la DE. En uno de esos estudios, se determinó el porcentaje de pacientes que informaron erecciones exitosas en el plazo de 30 minutos desde la dosificación. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se asignaron 223 pacientes en forma aleatoria para recibir placebo, CIALIS de 10 o 20 mg. Con un cronómetro, los pacientes registraron el momento después de la administración de la dosis en el que obtuvieron una erección exitosa. Una erección exitosa se definió como al menos 1 erección en 4 intentos que resultó en un coito exitoso. A los 30 minutos o antes, 35% (26/74), 38% (28/74) y 52% (39/75) de los pacientes en los grupos de placebo, 10 y 20 mg respectivamente, 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 esos estudios, 348 pacientes con DE fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o 20 mg de CIALIS. Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos de coito en total; 2 intentos debían ocurrir 24 horas después de la administración y 2 intentos completamente separados debían ocurrir a las 36 horas de la administración. Los resultados demostraron una diferencia entre el grupo del placebo y el grupo de CIALIS en cada uno de los momentos especificados previamente. A las 24 horas, (específicamente entre 22 y 26 horas), 53/144 (37%) de los pacientes informaron al menos 1 coito exitoso en el grupo de placebo frente a 84/138 (61%) en el grupo de 20 mg de CIALIS. A las 36 horas, (específicamente entre 33 y 39 horas), 49/133 (37%) de los pacientes informaron al menos 1 coito exitoso en el grupo de placebo frente a 88/137 (64%) en el grupo de 20 mg de CIALIS.

En el segundo de estos estudios, se asignó en forma uniforme y aleatoria a 483 pacientes a 1 de 6 grupos: a 3 grupos de dosis diferentes (placebo, 10 o 20 mg de CIALIS) se les indicó que intentaran un coito en dos tiempos diferentes (a las 24 y a las 36 horas después de la administración de la dosis). Se animó a los pacientes a realizar 4 intentos separados con la dosis asignada y en el punto de tiempo establecido. En este estudio, los resultados demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo del placebo y los grupos de CIALIS en cada uno de los puntos de tiempo especificados previamente. A las 24 horas, el porcentaje promedio de intentos por paciente que lograron un coito exitoso fue de 42, 56 y 67% para los grupos de placebo, 10 mg de CIALIS y 20 mg de CIALIS, respectivamente. A las 36 horas, el porcentaje promedio de intentos por paciente que obtuvieron un coito exitoso fue de 33, 56 y 62% para los grupos de placebo, 10 mg de CIALIS y 20 mg de CIALIS, respectivamente.

#### 14.2 CIALIS para uso diario una vez al día para la DE

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

CIALIS se estudió en la población general con DE en 2 estudios primarios de eficacia y seguridad aleatorizados, multicéntricos, doble ciegos, 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 que padecían diabetes mellitus. CIALIS



se tomó una vez al día en dosis que variaron entre 2.5 y 10 mg. No se restringió la ingesta de alimentos ni alcohol. El momento en que ocurrió la actividad sexual no se vio restringido por el horario en el que los pacientes tomaron CIALIS.

**Resultados de la población general con DE**— el ensayo primario de eficacia y seguridad en los EE. UU. incluyó un total de 287 pacientes, con una edad promedio de 59 años (rango de 25 a 82 años). La población fue 86% de blancos, 6% de negros, 6% de hispanos y 2% de otras etnias, e incluyó pacientes con distintos grados de DE, etiologías (orgánica, psicogénica, mixta), y con varias afecciones comórbidas, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes (>96%) informó una duración de DE de al menos 1 año.

El estudio primario de eficacia y seguridad realizado fuera de los EE. UU. incluyó 268 pacientes, con una edad promedio de 56 años (rango de 21 a 78 años). La población fue 86% de blancos, 3% de negros, 0.4% de hispanos y 10% de otras etnias, e incluyó pacientes con distintos grados de DE, etiologías (orgánica, psicogénica, mixta), y con varias afecciones comórbidas, entre ellas diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares. El noventa y tres por ciento de los pacientes informó una DE de al menos 1 año.

En cada uno de estos ensayos, realizados sin tener en cuenta el tiempo de la dosis y el momento del coito, CIALIS demostró mejoras clínicas y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (*consulte la Tabla 17*). Cuando se tomó según las instrucciones, CIALIS fue eficaz para mejorar la función eréctil.

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

**Tabla 17: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para las principales variables de eficacia en dos estudios de CIALIS para uso diario una vez al día**

	Estudio H <sup>a</sup>				Estudio I <sup>b</sup>		
	Placebo	CIALIS 2.5 mg	CIALIS 5 mg		Placebo	CIALIS 5 mg	
	(N=94)	(N=96)	(N=97)	valor p	(N=54)	(N=109)	valor p
<b>Puntuación del dominio de FE</b>							
Criterio de valoración	14.6	19.1	20.8		15.0	22.8	
Cambio desde el punto de referencia	1.2	6.1 <sup>c</sup>	7.0 <sup>c</sup>	<.001	0.9	9.7 <sup>c</sup>	<.001
<b>Introducción del pene (SEP2)</b>							
Criterio de valoración	51%	65%	71%		52%	79%	
Cambio desde el punto de referencia	5%	24% <sup>c</sup>	26% <sup>c</sup>	<.001	11%	37% <sup>c</sup>	<.001
<b>Mantenimiento de la erección (SEP3)</b>							
Criterio de valoración	31%	50%	57%		37%	67%	
Cambio desde el punto de referencia	10%	31% <sup>c</sup>	35% <sup>c</sup>	<.001	13%	46% <sup>c</sup>	<.001

<sup>a</sup> Estudio de veinticuatro semanas realizado en los EE. UU.

<sup>b</sup> Estudio de doce semanas realizado fuera de los EE. UU.

<sup>c</sup> Significativamente diferente del placebo desde el punto de vista estadístico.

**Resultados de eficacia en pacientes con DE y diabetes mellitus** — CIALIS para uso diario una vez al día demostró ser eficaz en el tratamiento de DE en pacientes con diabetes mellitus. Se incluyeron pacientes con diabetes en ambos estudios en la población general con DE (N=79). Un tercer ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo incluyó solo pacientes con DE con diabetes tipo 1 o tipo 2 (N=298). En este tercer ensayo, CIALIS demostró mejoras clínica y estadísticamente significativas en la función eréctil, según mediciones con el dominio de FE del cuestionario del IIEF y las preguntas 2 y 3 del diario del SEP (*consulte la Tabla 18*).

**Tabla 18: Criterio de valoración y cambio promedio desde el punto de referencia para las principales variables de eficacia en un estudio de CIALIS para uso diario una vez al día en pacientes con DE y diabetes**

	Placebo	CIALIS 2.5 mg	CIALIS 5 mg	valor p
	(N=100)	(N=100)	(N=98)	
<b>Puntuación del dominio de FE</b>				
Criterio de valoración	14.7	18.3	17.2	
Cambio desde el punto de referencia	1.3	4.8 <sup>a</sup>	4.5 <sup>a</sup>	<.001
<b>Introducción del pene (SEP2)</b>				
Criterio de valoración	43%	62%	61%	
Cambio desde el punto de referencia	5%	21% <sup>a</sup>	29% <sup>a</sup>	<.001

Mantenimiento de la erección (SEP3)				
Criterio de valoración	28%	46%	41%	
Cambio desde el punto de referencia	8%	26% <sup>a</sup>	25% <sup>a</sup>	<.001

<sup>a</sup> Significativamente diferente del placebo desde el punto de vista estadístico.

### 14.3 CIALIS 5 mg, para uso diario una vez al día en caso de hiperplasia benigna de la próstata (HBP)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso diario una vez al día para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP en 3 estudios de eficacia y seguridad aleatorizados, multinacionales, doble ciegos, controlados con placebo, con diseño paralelo, de 12 semanas de duración. Dos de estos estudios se realizaron en hombres con HBP y un estudio en específico se realizó en hombres con DE y HBP [consulte Estudios clínicos (14.4)]. En el primer estudio (Estudio J), 1058 pacientes fueron designados de forma aleatoria para recibir CIALIS 2.5 mg, 5 mg, 10mg o 20 mg para uso diario una vez al día o placebo. En el segundo estudio (Estudio K), 325 pacientes fueron designados de forma aleatoria para recibir CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día o placebo. La población completa del estudio fue 87% blanco, 2% negro, 11% otras razas; el 15% fue de origen étnico hispano. Se incluyeron pacientes con varias afecciones comórbidas, como la diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

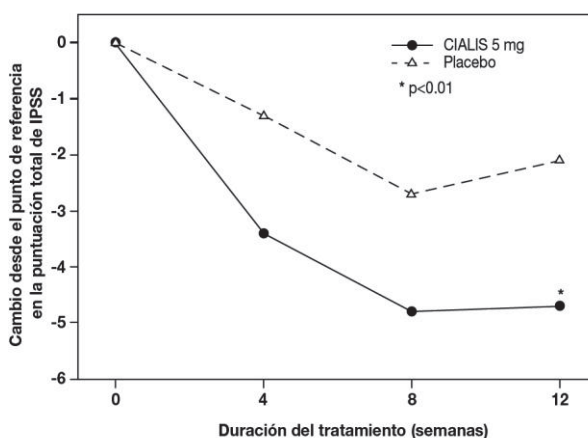
El criterio de valoración de eficacia primario en los dos estudios que evaluaron el efecto de CIALIS para los signos y síntomas de la HBP fue la Puntuación Internacional de los Síntomas Prostáticos (IPSS por sus siglas en inglés), un cuestionario que abarca cuatro semanas y que se administró al comienzo y al final del período de prueba del placebo y posteriormente en las visitas de seguimiento después de la aleatorización. La IPSS evalúa la gravedad de los síntomas de irritabilidad (frecuencia, urgencia y nocturia) y obstructivos (vaciado incompleto, detenerse o comenzar, flujo débil y empujar o hacer fuerza), con puntuaciones de 0 a 35; las puntuaciones más altas representan una mayor severidad. El índice de flujo urinario máximo ( $Q_{max}$ ), una medida objetiva del flujo de orina, se evaluó como criterio de valoración secundario de eficacia en el Estudio J y como criterio de valoración de seguridad en el Estudio K.

Los resultados para los pacientes con HBP con síntomas de moderados a severos y un promedio de edad de 63.2 años (rango de 44 a 87), que recibieron una dosis de CIALIS 5mg para uso diario una vez al día o placebo (N=748) en los Estudios J y K se muestran en la Tabla 19 y las Figuras 5 y 6, respectivamente.

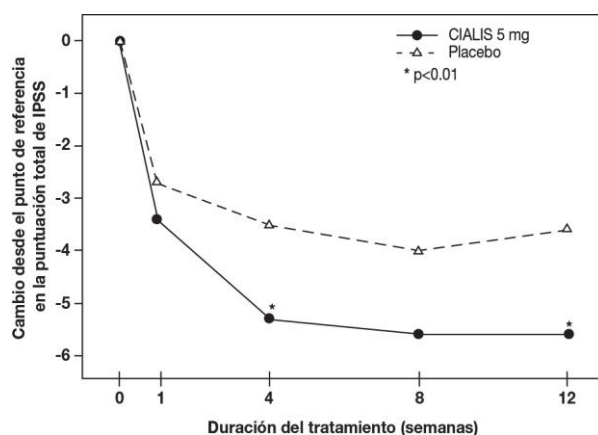
En cada uno de estos 2 ensayos, CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día, dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en el IPSS total en comparación con el placebo. El promedio total de IPSS mostró una disminución a partir de la primera observación programada (4 semanas) en el Estudio K y se mantuvo disminuido durante las 12 semanas.

**Tabla 19: Cambios promedio de IPSS en pacientes con HBP en dos estudios de CIALIS para uso diario una vez al día**

	Estudio J			Estudio K		
	Placebo	CIALIS 5 mg		Placebo	CIALIS 5 mg	
	(N=205)	(N=205)	valor p	(N=164)	(N=160)	valor p
<b>Puntuación total de síntomas (IPSS)</b>						
Punto de referencia	17.1	17.3		16.6	17.1	
Cambio desde el punto de referencia a la semana 12	-2.2	-4.8	<.001	-3.6	-5.6	.004



**Figura 5: Cambios promedio de IPSS en pacientes con HBP por visita en Estudio J**



**Figura 6: Cambios promedio de IPSS en pacientes con HBP por visita en el Estudio K**

En el Estudio J, el efecto de CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día en el índice del flujo urinario máximo ( $Q_{max}$ ), se evaluó como un criterio de valoración de eficacia secundario. El promedio  $Q_{max}$  aumentó desde el punto de referencia en el tratamiento y en los grupos con placebo (CIALIS 5 mg: 1.6 ml/seg, placebo: 1.2 ml/seg); sin embargo, estos cambios no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

En el Estudio K, el efecto de CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día en el  $Q_{max}$  se evaluó como criterio de valoración de seguridad. El promedio  $Q_{max}$  aumentó desde el punto de referencia en el tratamiento y en los grupos con placebo (CIALIS 5 mg: 1.6 ml/seg, placebo: 1.1 ml/seg); sin embargo, estos cambios no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

**Resultados de eficacia en pacientes con HBP que comienzan tratamiento con CIALIS y Finasterida – CIALIS** para uso diario una vez al día comenzada junto con finasterida demostró ser eficaz para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP en hombres con hipertrofia prostática benigna (>30 cc) hasta por 26 semanas. Este estudio adicional doble ciego de diseño paralelo de 26 semanas de duración asignó al azar a 696 hombres a iniciar tratamiento con 5 mg de CIALIS con 5 mg de finasterida o placebo con 5 mg de finasterida. La población del estudio tenía una edad promedio de 64 años de edad (rango 46-86). Se incluyeron pacientes con múltiples afecciones comórbidas, como disfunción eréctil, diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

CIALIS con finasterida demostró una mejora estadísticamente significativa en los signos y síntomas de la HBP en comparación con placebo con finasterida, según la medición de la IPSS total a las 12 semanas, el criterio de valoración primario del estudio (*consulte* la Tabla 20). Los criterios de valoración secundarios clave demostraron mejoras en la IPSS total comenzando con la primera observación programada a las 4 semanas (CIALIS -4.0, placebo -2.3;  $p < .001$ ) y la puntuación permaneció disminuida durante las 26 semanas (CIALIS -5.5, placebo -4.5;  $p = .022$ ). Sin embargo, la magnitud de la diferencia del tratamiento entre placebo/finasterida y CIALIS/finasterida disminuyó de 1.7 puntos en la semana 4 a 1.0 en la semana 26, tal como se muestra en la Tabla 20 y en la Figura 7. Se desconoce el beneficio de CIALIS después de las 26 semanas.

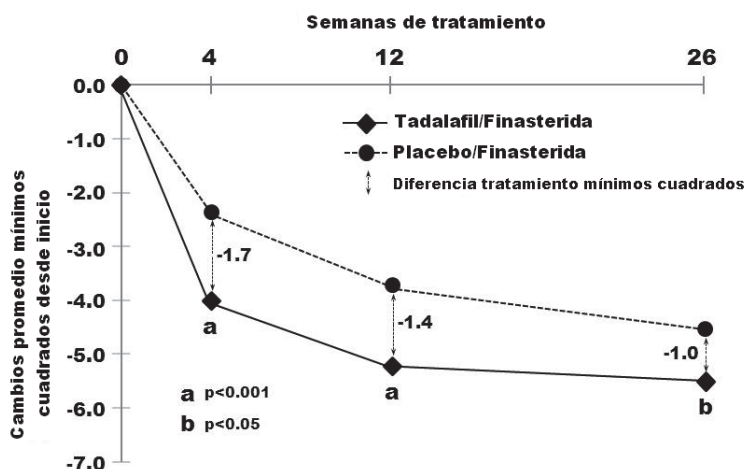
**Tabla 20: Promedio total de cambios de IPSS en pacientes con HBP en el Estudio de CIALIS para uso diario una vez al día junto con finasterida**

	n	Placebo y finasterida 5 mg	n	CIALIS 5 mg y finasterida 5 mg	Diferencia en el tratamiento	Valor $p^b$
		(N=350) <sup>a</sup>		(N=345) <sup>a</sup>		
<b>Puntuación total de síntomas (IPSS)</b>						
Valor de referencia <sup>c</sup>	349	17.4	344	17.1		
Cambio desde el valor de referencia hasta la semana 4 <sup>b</sup>	340	-2.3	330	-4.0	-1.7	<.001
Cambio desde el valor de referencia hasta la semana 12 <sup>b</sup>	318	-3.8	317	-5.2	-1.4	.001
Cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 <sup>b</sup>	295	-4.5	308	-5.5	-1.0	.022

<sup>a</sup> Población general de ITT

<sup>b</sup> Modelo mixto para mediciones repetidas.

<sup>c</sup> Promedio sin ajuste.



**Figura 7: Promedio total de cambios de IPSS por visita en pacientes con HBP que toman CIALIS para uso diario una vez al día junto con finasterida**

En los 404 pacientes que tenían DE y HBP al inicio, se evaluaron los cambios en la función eréctil como criterios de valoración secundarios clave usando el dominio de FE del cuestionario de IIEF. Se comparó CIALIS con finasterida (N=203) con placebo con finasterida (N=201). Una mejora estadísticamente significativa desde el punto de referencia (CIALIS/finasterida 13.7, placebo/finasterida 15.1) se observó en la semana 4 (CIALIS/finasterida 3.7, placebo/finasterida -1.1;  $p < .001$ ), semana 12 (CIALIS/finasterida 4.7, placebo/finasterida 0.6;  $p < .001$ ), y semana 26 (CIALIS/finasterida 4.7, placebo/finasterida 0.0;  $p < .001$ ).

#### 14.4 CIALIS 5 mg, para uso diario una vez al día para la DE y la HBP

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de CIALIS para uso diario una vez al día para el tratamiento de la DE y los signos y síntomas de la HBP en pacientes con ambas afecciones en un estudio controlado con placebo, multinacional, doble ciego y con diseño paralelo, en el que fueron designados en forma aleatoria 606 pacientes para recibir CIALIS 2.5 mg, 5 mg para uso diario una vez al día o placebo. La gravedad de la DE osciló de leve a severa y la gravedad de la HBP osciló de moderada a severa. La población completa del estudio tenía una edad promedio de 63 años (rango de 45 a 83) y un 93% eran blancos, un 4% negros, un 3% de otras razas; un 16% eran de origen étnico hispano. Se incluyeron pacientes con varias afecciones comórbidas, como la diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

En este estudio, los criterios de valoración coprimarios fueron el IPSS total y la función eréctil (FE) del puntaje del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF, por sus siglas en inglés). Uno de los criterios de valoración clave secundarios en este estudio fue la pregunta 3 del diario de perfil del encuentro sexual (SEP3). El momento en que ocurrió la actividad sexual no se vio restringido por el horario en el que los pacientes tomaron CIALIS.

Los resultados de eficacia en pacientes con DE y HBP, que recibieron CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día o placebo (N=408) se muestran en las Tablas 21 y 22, y la Figura 8.

CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día dio como resultado mejorías estadísticamente significativas en el IPSS total y en el dominio de FE del cuestionario IIEF. CIALIS 5 mg, para uso diario una vez al día, también dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en SEP3. CIALIS 2.5 mg, no dio como resultado una mejoría estadísticamente significativa en IPSS total.

**Tabla 21: Cambios promedio de IPSS y del dominio de IIEF FE en el estudio de CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día en pacientes con DE y HBP**

	Placebo	CIALIS 5 mg	valor p
<b>Puntuación total de síntomas (IPSS)</b>			
	(N=193)	(N=206)	
Punto de referencia	18.2	18.5	
Cambio desde el punto de referencia a la	-3.8	-6.1	<.001

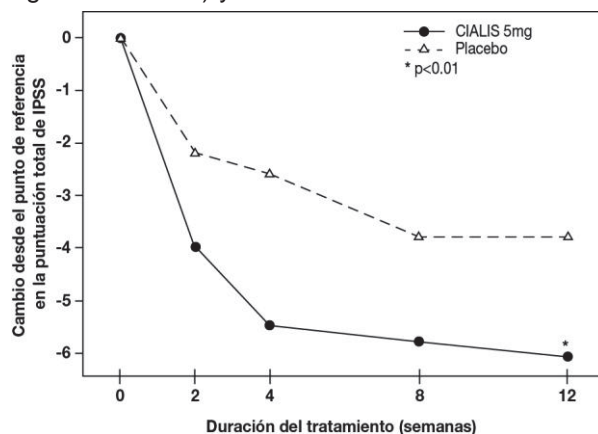


semana 12			
<b>Puntuación del dominio de FE (IIEF FE)</b>			
	<b>(N=188)</b>	<b>(N=202)</b>	
Punto de referencia	15.6	16.5	
Criterio de valoración	17.6	22.9	
Cambio desde el punto de referencia a la semana 12	1.9	6.5	<.001

**Tabla 22: Cambios promedio de la pregunta 3 del SEP en el estudio de CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día en pacientes con DE y HBP**

	Placebo	CIALIS 5 mg	
	(N=187)	(N=199)	valor p
<b>Mantenimiento de la erección (SEP3)</b>			
Punto de referencia	36%	43%	
Criterio de valoración	48%	72%	
Cambio desde el punto de referencia a la semana 12	12%	32%	<.001

CIALIS para uso diario una vez al día, dio como resultado una mejoría en la puntuación total de IPSS en la primera observación programada (segunda semana) y durante las 12 semanas del tratamiento (*consulte la Figura 8*).



**Figura 8: Cambios promedio de IPSS en pacientes con DE/HBP por visita en el Estudio L**

En este estudio, el efecto de CIALIS 5 mg para uso diario una vez al día en el  $Q_{max}$ , se evaluó como criterio de valoración de seguridad. El promedio  $Q_{max}$  aumentó desde el punto de referencia en el tratamiento y en los grupos con placebo (CIALIS 5 mg: 1.6 ml/seg, placebo: 1.2 ml/seg); sin embargo, estos cambios no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

## 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Suministro

CIALIS (tadalafil) se suministra de las siguientes formas:

Cuatro concentraciones de tabletas con forma de almendra se encuentran disponibles en diferentes tamaños y distintas tonalidades de amarillo, y se suministran en los siguientes tamaños de empaque:

- Tabletas de 2.5 mg grabadas con "C 2 1/2"
  - Blisters de 2 x 15 NDC 0002-4465-34
- Tabletas de 5 mg grabadas con "C 5"
  - Frascos de 30 NDC 0002-4462-30
  - Blisters de 2 x 15 NDC 0002-4462-34
- Tabletas de 10 mg grabadas con "C 10"
  - Frascos de 30 NDC 0002-4463-30
- Tabletas de 20 mg grabadas con "C 20"
  - Frascos de 30 NDC 0002-4464-30

### 16.2 Almacenamiento

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

## 17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

“Consulte la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente)”.

### 17.1 Nitratos

Los médicos deben analizar con los pacientes las contraindicaciones de CIALIS con el uso regular y/o intermitente de nitratos orgánicos. Se debe asesorar a los pacientes que el uso concomitante de CIALIS con nitratos puede causar una disminución repentina de la presión sanguínea a niveles no seguros, dando como resultado mareos, síncope o incluso un ataque al corazón o un derrame cerebral.

Los médicos deben hablar con los pacientes sobre la acción adecuada en caso de que experimenten dolor de angina de pecho que requiera nitroglicerina después de tomar CIALIS. En tales pacientes, que hayan tomado CIALIS y en los que la administración de nitrato se estime médicamente necesaria para una situación de riesgo vital, deberían haber transcurrido por lo menos 48 horas después de la última dosis de CIALIS antes de que se considere la administración de nitrato. En dichas circunstancias, los nitratos se deben seguir administrando solo bajo atenta supervisión médica con el seguimiento hemodinámico correspondiente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten dolor de angina de pecho después de tomar CIALIS deben buscar atención médica inmediata [consulte *Contraindicaciones (4.1) y Advertencias y precauciones (5.1)*].

### 17.2 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC)

Los médicos deben analizar con los pacientes las contraindicaciones de CIALIS con cualquier uso de un estimulador de la GC, como riociguat, para la hipertensión arterial pulmonar. Se debe asesorar a los pacientes que el uso concomitante de CIALIS con estimuladores de la GC puede causar una disminución de la presión sanguínea a niveles no seguros.

### 17.3 Consideraciones cardiovasculares

Los médicos deben considerar el posible riesgo cardíaco de la actividad sexual en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que experimenten síntomas al inicio de la actividad sexual que se abstengan de seguir realizándola y que busquen atención médica inmediata [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

### 17.4 Uso concomitante con fármacos que disminuyen la presión sanguínea

Los médicos deben analizar con los pacientes la posibilidad de que CIALIS aumente el efecto reductor de la presión sanguínea de los bloqueadores alfa y los medicamentos antihipertensivos [consulte *Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

### 17.5 Potencial de interacciones entre fármacos al tomar CIALIS para uso diario una vez al día

Los médicos deben analizar con los pacientes las implicaciones clínicas de la exposición continua al tadalafil cuando recetan CIALIS para uso diario una vez al día, especialmente el potencial de interacciones con los medicamentos (p. ej., nitratos, bloqueadores alfa, antihipertensivos e inhibidores potentes del citocromo P450 3A4) y con el consumo considerable de alcohol. [consulte *Dosificación y administración (2.7), Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones entre fármacos (7.1, 7.2) Farmacología clínica (12.2) y Estudios clínicos (14.2)*].

### 17.6 Priapismo

Ha habido informes poco frecuentes de erecciones prolongadas que se mantienen durante más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) para esta clase de compuestos. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño irreversible en el tejido eréctil. Los médicos deben aconsejar a los pacientes que presenten una erección que dure más de 4 horas, sea dolorosa o no, que busquen atención médica de urgencia.

### 17.7 Pérdida repentina de la visión

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que dejen de usar todos los inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, y que busquen atención médica en caso de una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos. Tal evento puede ser una señal de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una causa de disminución de la visión, incluida la posible pérdida permanente de la visión, que se ha informado en muy pocas ocasiones posteriores a la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o a otros factores. Los médicos deben hablar con los pacientes sobre el riesgo mayor de NOIANA en las personas que ya han experimentado NOIANA en un ojo. Los médicos también deben hablar con los pacientes sobre el riesgo mayor de NOIANA en la población general en pacientes con un disco óptico pequeño con un borde no definido y levemente protuberante, aunque la evidencia no es suficiente para respaldar la selección de futuros usuarios de inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, para esta condición poco común. [consulte *Advertencias y Precauciones (5.4) y Reacciones Adversas (6.2)*].

### 17.8 Pérdida repentina de la audición

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS, y que busquen atención médica inmediatamente en caso de una repentina disminución o pérdida de la audición. Estos eventos, que pueden estar acompañados por tinnitus y mareos, se han informado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido CIALIS. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*].

#### **17.9 Alcohol**

Los pacientes deben tener conocimiento de que tanto el alcohol como CIALIS, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando los vasodilatadores leves se toman en combinación, se pueden incrementar los efectos reductores de la presión sanguínea de cada compuesto individual. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (p. ej., 5 unidades o más) en combinación con CIALIS puede incrementar la posibilidad de signos y síntomas ortostáticos, incluido el aumento de la frecuencia cardíaca, la disminución de la presión sanguínea de pie, mareos y dolor de cabeza [*consulte Advertencias y precauciones (5.9), Interacciones entre fármacos (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

#### **17.10 Enfermedad de transmisión sexual**

El uso de CIALIS no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se debe considerar el asesoramiento a los pacientes sobre las medidas necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluido el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

#### **17.11 Administración recomendada**

Los médicos deben dar instrucciones a los pacientes sobre cómo administrarse CIALIS adecuadamente y así permitir un uso óptimo.

En el caso de CIALIS para usar según sea necesario en hombres con DE, se les debe indicar a los pacientes que tomen una tableta al menos 30 minutos antes de la actividad sexual prevista. En la mayoría de los pacientes, la capacidad de mantener un coito se ve mejorada por hasta 36 horas.

En el caso de CIALIS para uso diario una vez al día en hombres con DE o DE/HBP, se les debe indicar a los pacientes que tomen una tableta aproximadamente a la misma hora todos los días, independientemente de cuándo ocurra la actividad sexual. CIALIS es eficaz para mejorar la función eréctil durante el transcurso de la terapia.

En el caso de CIALIS para uso diario una vez al día en hombres con HBP, se les debe indicar a los pacientes que tomen una tableta aproximadamente a la misma hora todos los días.

Fecha de revisión: 04/2016

**Comercializado por: Lilly USA, LLC**  
**Indianápolis, IN 46285, EE. UU.**  
**[www.cialis.com](http://www.cialis.com)**

Copyright © 2003, 2016, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

CLS-0002-USPI-20160422