

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

CIALIS 10 mg comprimidos con cubierta pelicular.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 10 mg de tadalafilo.

Lista de excipientes, en 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos con cubierta pelicular.

Los comprimidos de 10 mg son amarillo pálido con forma de almendra y llevan grabado “C 10” en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que CIALIS sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Administración por vía oral.

#### **Uso en varones adultos**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual independientemente de las comidas. En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede administrar 20 mg. Puede tomarse desde 30 minutos y hasta 12 horas antes de la actividad sexual. La eficacia de tadalafilo puede durar hasta 24 horas después de la administración.

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

Se desaconseja el uso diario de la medicación ya que no se ha establecido la seguridad a largo plazo después de una dosificación diaria prolongada. Ver el último párrafo del epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### **Uso en varones ancianos**

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

#### **Uso en varones con disfunción renal**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual independientemente de las comidas. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con disfunción renal. (Ver epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y epígrafe 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### **Uso en varones con disfunción hepática**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual independientemente de las comidas. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de

tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con disfunción hepática. (Ver epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### **Uso en varones diabéticos**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

#### **Uso en niños y adolescentes**

CIALIS no está indicado en personas menores de 18 años de edad

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

No se debe administrar CIALIS a pacientes con hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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

Durante los ensayos clínicos con CIALIS se produjeron acontecimientos cardiovasculares serios incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios. Además en la mayoría de los ensayos clínicos se observó infrecuentemente hipertensión e hipotensión (incluyendo hipotensión postural). La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de CIALIS en los siguientes grupos:

- pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min),
- pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh grado C)

En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa del cociente beneficio/riesgo.

Tadalafilo 10 mg ha sido la dosis máxima estudiada en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina = 51 a 80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina = 31 a 50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis.

No se ha comunicado priapismo en ensayos clínicos con CIALIS. Sin embargo, sí se ha comunicado priapismo con otro inhibidor de la PDE5. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten erecciones de cuatro horas de duración o más, que acudan inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

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

No se debe administrar CIALIS a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

En perros a los que se les administró tadalafilo diariamente durante 6 a 12 meses a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se observó una regresión del epitelio seminífero tubular que resultó en una disminución en la espermatogénesis en algunos perros. Los resultados de los dos estudios de 6 meses de duración realizados en voluntarios sugieren que este efecto es improbable en humanos (Ver epígrafe 5.1. Propiedades Farmacodinámicas). No se han establecido los efectos a largo plazo de la dosificación diaria. Por tanto, se desaconseja el empleo diario del medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

##### **Efectos de otros fármacos sobre tadalafilo**

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. El ketoconazol, inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, aumentó el AUC de tadalafilo en un 107 %, relativo a los valores del AUC para tadalafilo solo (dosis de 10 mg). Aunque no se han estudiado interacciones específicas, algunos inhibidores de la proteasa como ritonavir y saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, podría aumentar la incidencia de efectos adversos relacionados en el epígrafe 4.8.

No se conoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) en la disposición de tadalafilo. Por tanto, podrían existir potencialmente interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Rimfampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, relativo a los valores del AUC para el tadalafilo solo (dosis de 10 mg). Cabe esperar que la administración concomitante de otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoina y carbamacepina disminuirán la concentración plasmática de tadalafilo.

### **Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos**

En ensayos clínicos, tadalafilo (10 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3. Contraindicaciones).

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

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

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

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los agentes antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo con ninguna de estas clases (ni a dosis de 10 mg ni para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipina en los que se administró a dosis de 20 mg). No se evidenciaron efectos clínicamente significativos de tadalafilo (dosis de 10 y 20 mg) sobre las variaciones de la presión sanguínea inducidas por tamsulosin, un agente bloqueante del receptor alfa-adrenérgico. En pacientes que reciben medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que es, en general, pequeña y probablemente sin relevancia clínica. Análisis de los datos de ensayos clínicos en fase 3 mostraron que no existían diferencias en los acontecimientos adversos en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo se debería informar de forma apropiada a los pacientes respecto a la posible disminución de la presión sanguínea cuando reciben un tratamiento con medicación antihipertensiva.

La concentración de alcohol (nivel máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 mg). El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (dosis de 10 mg) ni tampoco aumentó con tadalafilo (dosis de 20 mg) el efecto del alcohol sobre la presión sanguínea. Además, no se mostraron cambios en la concentración plasmática de tadalafilo tres horas después de su administración conjunta con alcohol.

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

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

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

#### 4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres. No hay estudios de tadalafilo en mujeres embarazadas.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones a los que se les administró hasta 1.000 mg/kg/día.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que CIALIS no influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas o la influencia sea mínima. No se han realizado estudios específicos para evaluar su efecto potencial. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la comunicación de mareo fue similar para las dos ramas, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a CIALIS, antes de conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados fueron cefalea y dispepsia. Ver las siguientes tablas:

<b>Tabla 1</b>			
Reacciones adversas muy frecuentes (>1/10)			
Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Gastrointestinal	Dispepsia	12,3	1,8

<b>Tabla 2</b>			
Reacciones adversas frecuentes (>1/100, <1/10)			
Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Vascular	Rubor	4,1	1,6
Respiratorio, torácico y mediastínico	Congestión nasal	4,3	3,2
Musculoquelético y del tejido conectivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8

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

Los acontecimientos adversos comunicados con tadalafilo fueron transitorios, generalmente leves o moderados.

Los datos de acontecimientos adversos son limitados en pacientes de más de 75 años.

#### **4.9 Sobredosis**

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosificación, se deben tomar medidas habituales de soporte.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. (Código ATC G04B E)

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

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

Se realizaron dos ensayos clínicos en 571 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. CIALIS demostró una mejoría estadísticamente significativa de la función eréctil y de la capacidad de mantener una relación sexual satisfactoria hasta 24 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS demostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación. Los datos recogidos en el Diario de Actividad Sexual del paciente (SEP) de ensayos clínicos refrendan este periodo de repuesta y evidencian una proporción superior, estadísticamente significativa, de tentativas de coito obtenidas con éxito asociadas a tadalafilo en comparación con placebo durante el intervalo de 12 a 14 horas después de la administración. En estos estudios, los pacientes podían elegir libremente el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y la tentativa de coito.

La administración de CIALIS a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Cuando tadalafilo se administró concomitantemente con otros antihipertensivos orales (incluyendo bloqueantes del receptor de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, tadalafilo no produjo ningún aumento clínicamente significativo del efecto hipotensor de éstos (ver epígrafe 4.5. "Interacción con

otros medicamentos y otras formas de interacción). Sin embargo se debería informar de forma apropiada a los pacientes respecto a la posible disminución de la presión sanguínea cuando reciben un tratamiento con medicación antihipertensiva. La administración de CIALIS a pacientes que están usando cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada.

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

Se realizaron dos estudios separados en varones para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de CIALIS 10 mg y 20 mg administrado diariamente durante 6 meses. Los resultados de estos estudios demostraron que no existían diferencias con placebo respecto a la proporción de sujetos en los que se evidenciaba una disminución en la concentración de esperma de un 50% o superior. Además no se observaron efectos adversos respecto a la variación media en el recuento, la morfología o la motilidad del esperma a cualquier dosis, en comparación con placebo. En el estudio en el que se administró diariamente CIALIS 10 mg durante 6 meses, los resultados mostraron una disminución en la concentración media de esperma en relación con placebo. Este efecto no se observó en el estudio en donde se administró la dosis superior de CIALIS 20 mg diariamente durante 6 meses. Más aún, no se produjo ningún efecto en las concentraciones medias de testosterona, hormona luteinizante u hormona folículo estimulante tanto con 10 ó 20 mg de CIALIS en comparación con placebo. No se han establecido los efectos de la dosis diaria a largo plazo. Ver también epígrafe 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo y 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

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

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

### **Distribución**

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

### **Metabolismo**

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos



selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

### **Eliminación**

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

### **Linearidad/no-linearidad**

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

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

### **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

#### **Ancianos**

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

#### **Insuficiencia renal**

En un estudio de farmacología clínica en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), la exposición (AUC) a tadalafilo fue superior a la observada en voluntarios sanos después de la administración de una dosis de 10 mg. En otro estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis, la exposición a tadalafilo (AUC) después de una dosis de 10 mg era comparable a la exposición en individuos sanos. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Insuficiencia hepática**

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Pacientes con diabetes**

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos revelan que no hay un riesgo especial en humanos basándose en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana a una dosis de 20 mg.

No se produjo disfunción en la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una

dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver epígrafe 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo y 5.1. Propiedades farmacodinámicas.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

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

Cubierta pelicular:

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3 Periodo de validez**

Dos años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener en el embalaje original.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blister de aluminio/PVC/polietileno/aclar en envases con 4 comprimidos de 10 mg.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

No se requieren instrucciones especiales de uso.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, Londres, EC4A 3LN. Reino Unido.

## **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

EU/1/02/237/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION**

12 de noviembre de 2002

**10. FECHA DE REVISION DEL TEXTO**

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

CIALIS 20 mg comprimidos con cubierta pelicular.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 20 mg de tadalafilo.

Lista de excipientes, en 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos con cubierta pelicular.

Los comprimidos de 20 mg son amarillos con forma de almendra y llevan grabado 'C 20' en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Para que CIALIS sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Administración por vía oral.

#### **Uso en varones adultos**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual independientemente de las comidas. En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede administrar 20 mg. Puede tomarse desde 30 minutos y hasta 12 horas antes de la actividad sexual. La eficacia de tadalafilo puede durar hasta 24 horas después de la administración.

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

Se desaconseja el uso diario de la medicación ya que no se ha establecido la seguridad a largo plazo después de una dosificación diaria prolongada. Ver el último párrafo del epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.

#### **Uso en varones ancianos**

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

#### **Uso en varones con disfunción renal**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual independientemente de las comidas. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con disfunción renal. (Ver epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y epígrafe 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### **Uso en varones con disfunción hepática**

La dosis recomendada de CIALIS es de 10 mg tomados antes de la relación sexual independientemente de las comidas. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de

tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con disfunción hepática. (Ver epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### **Uso en varones diabéticos**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

#### **Uso en niños y adolescentes**

CIALIS no está indicado en personas menores de 18 años de edad

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

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

No se debe administrar CIALIS a pacientes con hipersensibilidad a tadalafilo o a cualquiera de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

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

Durante los ensayos clínicos con CIALIS se produjeron acontecimientos cardiovasculares serios incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios. Además en la mayoría de los ensayos clínicos se observó infrecuentemente hipertensión e hipotensión (incluyendo hipotensión postural). La mayoría de los pacientes en los que se observaron estos acontecimientos tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si esos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo.

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de CIALIS en los siguientes grupos:

- pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min),
- pacientes con insuficiencia hepática severa (clasificación Child-Pugh grado C)

En caso de prescribirse en estos grupos de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa del cociente beneficio/riesgo.

Tadalafilo 10 mg ha sido la dosis máxima estudiada en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina = 51 a 80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina = 31 a 50 ml/min) y en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis.

No se ha comunicado priapismo en ensayos clínicos con CIALIS. Sin embargo, sí se ha comunicado priapismo con otro inhibidor de la PDE5. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten erecciones de cuatro horas de duración o más, que acudan inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

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

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

No se debe administrar CIALIS a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

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

En perros a los que se les administró tadalafilo diariamente durante 6 a 12 meses a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se observó una regresión del epitelio seminífero tubular que resultó en una disminución en la espermatogénesis en algunos perros. Los resultados de los dos estudios de 6 meses de duración realizados en voluntarios sugieren que este efecto es improbable en humanos (Ver epígrafe 5.1. Propiedades Farmacodinámicas). No se han establecido los efectos a largo plazo de la dosificación diaria. Por tanto, se desaconseja el empleo diario del medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

##### **Efectos de otros fármacos sobre tadalafilo**

Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. El ketoconazol, inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, aumentó el AUC de tadalafilo en un 107 %, relativo a los valores del AUC para tadalafilo solo (dosis de 10 mg). Aunque no se han estudiado interacciones específicas, algunos inhibidores de la proteasa como ritonavir y saquinavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4 como eritromicina, claritromicina, itraconazol y zumo de pomelo deben administrarse con precaución ya que se podría esperar que se incrementasen las concentraciones plasmáticas de tadalafilo. Por consiguiente, podría aumentar la incidencia de efectos adversos relacionados en el epígrafe 4.8.

No se conoce el papel de los transportadores (por ejemplo la p-glicoproteína) en la disposición de tadalafilo. Por tanto, podrían existir potencialmente interacciones farmacológicas mediadas por la inhibición de los transportadores.

Rimfampicina, un inductor del citocromo CYP3A4, disminuyó el AUC de tadalafilo en un 88 %, relativo a los valores del AUC para el tadalafilo solo (dosis de 10 mg). Cabe esperar que la administración concomitante de otros inductores del citocromo CYP3A4 como fenobarbital, fenitoina y carbamacepina disminuirán la concentración plasmática de tadalafilo.

### **Efectos de tadalafilo sobre otros fármacos**

En ensayos clínicos, tadalafilo (10 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de CIALIS a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3. Contraindicaciones).

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

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

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

En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo para aumentar el efecto hipotensor de los agentes antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de antihipertensivos, incluyendo bloqueantes de los canales de calcio (amlodipino), inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA, como enalapril), bloqueantes del receptor beta-adrenérgico (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida), y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (diferentes tipos y dosis, solos o en combinación con tiazidas, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes y/o alfa-bloqueantes). No existió interacción clínicamente significativa de tadalafilo con ninguna de estas clases (ni a dosis de 10 mg ni para los estudios con bloqueantes del receptor de angiotensina II y amlodipina en los que se administró a dosis de 20 mg). No se evidenciaron efectos clínicamente significativos de tadalafilo (dosis de 10 y 20 mg) sobre las variaciones de la presión sanguínea inducidas por tamsulosin, un agente bloqueante del receptor alfa-adrenérgico. En pacientes que reciben medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una disminución en la presión sanguínea, que es, en general, pequeña y probablemente sin relevancia clínica. Análisis de los datos de ensayos clínicos en fase 3 mostraron que no existían diferencias en los acontecimientos adversos en pacientes que tomaron tadalafilo con o sin medicamentos antihipertensivos. Sin embargo se debería informar de forma apropiada a los pacientes respecto a la posible disminución de la presión sanguínea cuando reciben un tratamiento con medicación antihipertensiva.

La concentración de alcohol (nivel máximo de alcohol en sangre de 0,08 %) no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (dosis de 10 mg). El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no aumentó con tadalafilo (dosis de 10 mg) ni tampoco aumentó con tadalafilo (dosis de 20 mg) el efecto del alcohol sobre la presión sanguínea. Además, no se mostraron cambios en la concentración plasmática de tadalafilo tres horas después de su administración conjunta con alcohol.

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

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

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

#### 4.6 Embarazo y lactancia

El uso de CIALIS no está indicado en mujeres. No hay estudios de tadalafilo en mujeres embarazadas.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones a los que se les administró hasta 1.000 mg/kg/día.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que CIALIS no influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas o la influencia sea mínima. No se han realizado estudios específicos para evaluar su efecto potencial. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la comunicación de mareo fue similar para las dos ramas, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a CIALIS, antes de conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados fueron cefalea y dispepsia. Ver las siguientes tablas:

<b>Tabla 1</b>			
Reacciones adversas muy frecuentes (>1/10)			
Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema nervioso	Cefalea	14,5	5,5
Gastrointestinal	Dispepsia	12,3	1,8

<b>Tabla 2</b>			
Reacciones adversas frecuentes (>1/100, <1/10)			
Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema nervioso	Mareo	2,3	1,8
Vascular	Rubor	4,1	1,6
Respiratorio, torácico y mediastínico	Congestión nasal	4,3	3,2
Musculoesquelético y del tejido conectivo	Dolor de espalda	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8

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



Los acontecimientos adversos comunicados con tadalafilo fueron transitorios, generalmente leves o moderados.

Los datos de acontecimientos adversos son limitados en pacientes de más de 75 años.

#### **4.9 Sobredosis**

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los acontecimientos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosificación, se deben tomar medidas habituales de soporte.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo fármaco-terapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. (Código ATC G04B E)

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

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

Se realizaron dos ensayos clínicos en 571 pacientes en un entorno domiciliario para definir el período de respuesta a CIALIS. CIALIS demostró una mejoría estadísticamente significativa de la función eréctil y de la capacidad de mantener una relación sexual satisfactoria hasta 24 horas después de la dosificación. De igual modo, CIALIS demostró mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en la capacidad de alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias en un periodo de tiempo tan corto como 16 minutos después de la dosificación. Los datos recogidos en el Diario de Actividad Sexual del paciente (SEP) de ensayos clínicos refrendan este periodo de repuesta y evidencian una proporción superior, estadísticamente significativa, de tentativas de coito obtenidas con éxito asociadas a tadalafilo en comparación con placebo durante el intervalo de 12 a 14 horas después de la administración. En estos estudios, los pacientes podían elegir libremente el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis y la tentativa de coito.

La administración de CIALIS a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Cuando tadalafilo se administró concomitantemente con otros antihipertensivos orales (incluyendo bloqueantes del receptor de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, tadalafilo no produjo ningún aumento clínicamente significativo del efecto hipotensor de éstos (ver epígrafe 4.5. "Interacción con

otros medicamentos y otras formas de interacción). Sin embargo se debería informar de forma apropiada a los pacientes respecto a la posible disminución de la presión sanguínea cuando reciben un tratamiento con medicación antihipertensiva. La administración de CIALIS a pacientes que están usando cualquier forma de nitrato orgánico está contraindicada.

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

Se realizaron dos estudios separados en varones para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de CIALIS 10 mg y 20 mg administrado diariamente durante 6 meses. Los resultados de estos estudios demostraron que no existían diferencias con placebo respecto a la proporción de sujetos en los que se evidenciaba una disminución en la concentración de esperma de un 50% o superior. Además no se observaron efectos adversos respecto a la variación media en el recuento, la morfología o la motilidad del esperma a cualquier dosis, en comparación con placebo. En el estudio en el que se administró diariamente CIALIS 10 mg durante 6 meses, los resultados mostraron una disminución en la concentración media de esperma en relación con placebo. Este efecto no se observó en el estudio en donde se administró la dosis superior de CIALIS 20 mg diariamente durante 6 meses. Más aún, no se produjo ningún efecto en las concentraciones medias de testosterona, hormona luteinizante u hormona folículo estimulante tanto con 10 ó 20 mg de CIALIS en comparación con placebo. No se han establecido los efectos de la dosis diaria a largo plazo. Ver también epígrafe 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo y 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

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

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

### **Distribución**

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

### **Metabolismo**

Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos

selectivo que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas.

### **Eliminación**

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

### **Linearidad/no-linearidad**

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

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

### **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes**

#### **Ancianos**

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

#### **Insuficiencia renal**

En un estudio de farmacología clínica en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), la exposición (AUC) a tadalafilo fue superior a la observada en voluntarios sanos después de la administración de una dosis de 10 mg. En otro estudio de farmacología clínica en sujetos con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis, la exposición a tadalafilo (AUC) después de una dosis de 10 mg era comparable a la exposición en individuos sanos. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Insuficiencia hepática**

La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Pacientes con diabetes**

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos revelan que no hay un riesgo especial en humanos basándose en los estudios convencionales de seguridad, farmacología, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el fármaco libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana a una dosis de 20 mg.

No se produjo disfunción en la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una

dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio seminífero tubular que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver epígrafe 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo y 5.1. Propiedades farmacodinámicas.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3 Periodo de validez**

Dos años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener en el embalaje original.

### **6.6 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blister de aluminio/PVC/polietileno/aclar en envases con 2, 4 u 8 comprimidos de 20 mg.

### **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

No se requieren instrucciones especiales de uso.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, Londres, EC4A 3LN. Reino Unido.

## **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

EU/1/02/237/002  
EU/1/02/237/003  
EU/1/02/237/004

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION**

12 de noviembre de 2002

**10. FECHA DE REVISION DEL TEXTO**