

CIALIS 2,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil

Excipientes: cada comprimido revestido contém 92 mg de lactose mono hidratada
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos laranja/amarelos claros, em forma de amêndoa, marcados com “C 2 1/2” numa das faces.

Tratamento da disfunção erétil.

Para que tadalafil seja eficaz, é necessário que haja estimulação sexual.

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

Para administração oral. CIALIS está disponível em comprimidos revestidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg.

Utilização em homens adultos

Geralmente a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, com ou sem alimentos.

Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

Tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista e não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes que respondem bem à terapêutica, num regime de “a pedido” nos quais se prevê a utilização frequente de Cialis (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de Cialis, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Utilização em homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Utilização em homens com compromisso da função renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com tadalafil (Ver as secções 4.4 e 5.2).

Utilização em homens com compromisso da função hepática

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático. A posologia de uma vez por dia não foi avaliada em doentes com compromisso hepático; Assim, se prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (Ver a secção 5.2).

Utilização em homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

Utilização em crianças e adolescentes

CIALIS não deve ser utilizado em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contra-indicada a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (Ver a secção 4.5).

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não podem ser utilizados em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha actividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da actividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contra-indicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

CIALIS está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efectuar-se a história clínica e um exame objectivo, a fim de diagnosticar a disfunção eréctil e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção eréctil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual. Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

Em doentes a fazerem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil pode induzir uma diminuição da pressão arterial. Ao iniciar um tratamento diário com tadalafil, devem ser feitas as considerações clínicas adequadas para um possível ajuste de dose da terapêutica anti-hipertensiva.

Após comercialização e/ou em ensaios clínicos foram notificados acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte cardíaca súbita, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, apresentavam factores de risco cardiovascular pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão directamente relacionados com estes factores de risco, com CIALIS, com a actividade sexual ou com a combinação destes ou de outros factores.

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de (NAION) relacionados com a toma de CIALIS e de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar CIALIS e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Devido a um aumento da exposição ao tadalafil (AUC), uma experiência clínica limitada e à falta de capacidade de influenciar a depuração através da diálise, não se recomenda a administração diária de CIALIS, em doentes com compromisso renal grave.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária de CIALIS uma vez por dia não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever CIALIS, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor.

Doentes que tenham erecções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente.

Os agentes para tratamento da disfunção eréctil, incluindo CIALIS, deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com patologias que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A avaliação da disfunção eréctil deve incluir uma determinação das potenciais subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de CIALIS pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Deve ter-se cuidado ao prescrever CIALIS a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que se observou um aumento da exposição ao tadalafil (AUC) quando se combinam estes medicamentos (ver secção 4.5).

A segurança e eficácia das combinações de CIALIS com outros tratamentos da disfunção eréctil não foram estudadas. Assim, não se recomenda o uso de tais combinações.

CIALIS contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Estudos de interacção foram efectuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interacção onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interacções clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a C_{max} em cerca de 15%, relativamente aos valores da AUC e C_{max} para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a C_{max} em cerca de 22%. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na C_{max} . Embora não tenham sido estudadas interacções específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser co-administrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil (ver secção 4.4). Consequentemente, a incidência dos efeitos indesejáveis listados na secção 4.8 poderá aumentar.

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil. Existe assim o potencial de interacções do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88% relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada (ver secção 4.3). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interacção durou mais de 24 horas e não se detectou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de CIALIS (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de CIALIS antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes antihipertensivos. Foram estudadas as classes major de agentes anti-hipertensivos, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores dos enzimas

conversores da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, excepto nos estudos com receptores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interacção clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com excepção dos bloqueadores alfa – ver abaixo) é, geralmente menos pronunciado e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, não mostraram diferença nos acontecimentos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicação anti-hipertensiva. No entanto, deverá ser dado aos doentes aconselhamento clínico adequado, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicação anti-hipertensiva.

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interacção efectuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

As concentrações de álcool (concentração máxima média no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). Tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40% de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-selectivo da fosfodiesterase), não se verificou interacção farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja pouco pronunciado e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a co-administração destes fármacos deverá ser ponderada.

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afectou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

CIALIS não está indicado para utilização por mulheres.

No que respeita ao tadalafil, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a CIALIS, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

As reacções adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias e dispepsia. As reacções adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reacções adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

O quadro abaixo lista as reacções adversas notificadas durante ensaios clínicos controlados com placebo para registo em doentes tratados com CIALIS a pedido e com dose diária. Também estão incluídas as reacções adversas que foram notificadas na vigilância pós-comercialização em doentes a tomar CIALIS a pedido.

Reacções Adversas

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (acontecimentos não notificados em ensaios clínicos para registo não podem ser calculados a partir de relatos espontâneos de pós-comercialização).

(≥ 1/10)	(≥1/100 a <1/10)	(≥1/1000 a <1/100)	(≥1/10.000 a <1/1000)	
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema imunitário				
		Reacções de Hipersensibilidade		
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Tonturas		Acidente vascular cerebral ¹ Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca	Convulsões Amnésia transitória
Classe de sistema de órgãos: afecções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho, Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva	Defeito do campo visual	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina.
Afecções do ouvido e do labirinto				
				Surdez súbita ²
Classe de sistema de órgãos: Cardiopatias ¹				
	Palpitações	Taquicardia	Enfarte do miocárdio	Angina instável, Arritmia ventricular
Classe de sistema de órgãos: Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão (mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar agentes antihipertensivos), Hipertensão		
Classe de sistema de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Epistaxis		
Classe de sistema de órgãos: Doenças gastrointestinais				
Dispepsia ³	Dor abdominal, Doença do refluxo gastroesofágico			
Classe de sistema de órgãos: Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea, Urticária, hiperhidrose (sudorese excessiva)		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
Classe de sistema de órgãos: Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				

	Lombalgia Mialgia			
Classe de sistema de órgãos: Doenças dos órgãos genitais e da mama				
			Erecção prolongada	Priapismo
Classe de sistema de órgãos: Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹	Edema facial	Morte súbita cardíaca ¹

(1) A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, tinham factores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4).

(2) Foi notificada uma diminuição ou perda de audição súbita num pequeno número de casos ocorridos em ensaios clínicos e pós-comercialização com a administração de todos os inibidores da PDE5, incluindo tadalafil.

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificada em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reacções adversas.

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE.

O tadalafil é um inibidor selectivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma erecção. Tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor selectivo da PDE5. A PDE5 é um enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para os enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, um enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta selectividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é um enzima envolvido na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, um enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados três ensaios clínicos em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS a pedido. Tadalafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas

até 36 horas após a dose, bem como a capacidade para atingir e manter erecções para relações sexuais bem sucedidas, em comparação com placebo, logo 16 minutos após a dose.

Tadalafíl administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafíl na visão, não se detectou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta constatação é consistente com a baixa afinidade do tadalafíl para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, as notificações de alterações na coloração da visão foram raras (<0,1%).

Foram efectuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Cialis 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Cialis 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozóides relacionada com o tratamento com tadalafíl sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

O tadalafíl em doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg tomado uma vez por dia foi avaliado em 3 ensaios clínicos envolvendo 853 doentes de idades variadas (entre 21- 82 anos) e etnias, com disfunção eréctil de diferente gravidade (ligeira, moderada, grave) e etiologias várias. A maioria dos doentes em todos os 3 ensaios tinham respondido aos tratamentos anteriores, a pedido, com inibidores da PDE5. Nos dois estudos primários de eficácia na população geral, a média por indivíduo de tentativas bem sucedidas foi de 57% e 67% com CIALIS 5 mg, 50% com CIALIS 2,5 mg, comparativamente com 31% e 37% com placebo. No estudo em doentes com disfunção eréctil secundária à diabetes, a média por indivíduo de tentativas bem sucedidas foi de 41% e 46% com CIALIS 5 mg e 2,5 mg, respectivamente, comparativamente com 28% com placebo.

Num estudo de 12 semanas efectuado em 186 doentes com disfunção eréctil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafíl, 44 com placebo), tadalafíl melhorou significativamente a função eréctil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo de 48% em doentes tratados com tadalafíl 10 ou 20 mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17% em doentes tratados com placebo.

Absorção

O tadalafíl é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafíl após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafíl não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim CIALIS pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafíl se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafíl liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afectada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafíl é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes

menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente activo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inactivos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção eréctil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção eréctil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25% mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 mg-20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Não existem dados disponíveis sobre a administração de tadalafil no regime terapêutico de uma vez por dia a doentes com compromisso hepático. No caso de CIALIS ser prescrito uma vez por dia, deve ser feita uma cuidadosa avaliação individual do benefício/risco pelo médico prescriptor.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19% mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal em ratos, os níveis em que não se observaram efeitos adversos foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg. Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa

exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também secção 5.1.

Núcleo do comprimido:
lactose mono-hidratada,
croscarmelose sódica,
hidroxipropilcelulose,
celulose microcristalina,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio.

Película de revestimento:
lactose mono-hidratada,
hipromelose,
triacetina,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro amarelo (E172),
óxido de ferro vermelho (E172),
talco.

Não aplicável.

3 anos.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Blisters de alumínio/PVC/PE/PCTFE em caixas de 28 comprimidos revestidos por película.

Não existem requisitos especiais.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten,
Holanda.

EU/1/02/237/006

Data da primeira autorização: 12 de Novembro de 2002

Data da última renovação: 12 de Novembro de 2007

CIALIS 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil.

Excipientes: cada comprimido revestido contém 127 mg de lactose mono-hidratada
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa, marcados com “C 5” numa das faces.

Tratamento da disfunção erétil.

Para que tadalafil seja eficaz, é necessário que haja estimulação sexual.

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

Para administração oral. CIALIS está disponível em comprimidos revestidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg.

Utilização em homens adultos

Geralmente, a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, com ou sem alimentos.

Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

Tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista e não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes que respondem bem à terapêutica, num regime de “a pedido” nos quais se prevê a utilização frequente de Cialis (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de Cialis, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Utilização em homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes idosos.

Utilização em homens com compromisso da função renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com tadalafil (Ver as secções 4.4 e 5.2).

Utilização em homens com compromisso da função hepática

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático. A posologia de uma vez por dia não foi avaliada em doentes com compromisso hepático; Assim, se prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (Ver a secção 5.2).

Utilização em homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

Utilização em crianças e adolescentes

CIALIS não deve ser utilizado em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

CIALIS não deve ser usado em doentes com hipersensibilidade ao tadalafil ou a qualquer dos excipientes.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contra-indicada a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (Ver a secção 4.5).

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não podem ser utilizados em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha actividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da actividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contra-indicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

CIALIS está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efectuar-se a história clínica e um exame objectivo, a fim de diagnosticar a disfunção eréctil e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção eréctil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual. Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

Em doentes a fazerem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil pode induzir uma diminuição da pressão arterial. Ao iniciar um tratamento diário com tadalafil, devem ser feitas as considerações clínicas adequadas para um possível ajuste de dose da terapêutica anti-hipertensiva.

Após comercialização e/ou em ensaios clínicos foram notificados acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte cardíaca súbita, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, apresentavam factores de risco cardiovascular pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão directamente relacionados com estes factores de risco, com CIALIS, com a actividade sexual ou com a combinação destes ou de outros factores.

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de (NAION) relacionados com a toma de CIALIS e de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar CIALIS e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Devido a um aumento da exposição ao tadalafil (AUC), uma experiência clínica limitada e à falta de capacidade de influenciar a depuração através da diálise, não se recomenda a administração diária de CIALIS, em doentes com compromisso renal grave.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). A administração diária de CIALIS não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática. Quando se prescrever CIALIS, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor.

Doentes que tenham erecções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente.

Os agentes para tratamento da disfunção eréctil, incluindo CIALIS, deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com patologias que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A avaliação da disfunção eréctil deve incluir uma determinação das potenciais causas subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de CIALIS pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Deve ter-se cuidado ao prescrever CIALIS a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que, se observou um aumento da exposição ao tadalafil (AUC) aumenta quando se combinam estes medicamentos (ver secção 4.5).

A segurança e eficácia das combinações de CIALIS com outros tratamentos da disfunção eréctil não foram estudadas. Assim, não se recomenda o uso de tais combinações.

CIALIS contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Estudos de interacção foram efectuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interacção onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interacções clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a C_{max} em cerca de 15%, relativamente aos valores da AUC e C_{max} para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a C_{max} em cerca de 22%. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na C_{max} . Embora não tenham sido estudadas interacções específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser co-administrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil (ver secção 4.4). Consequentemente, a incidência dos efeitos indesejáveis listados na secção 4.8 poderá aumentar.

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil. Existe assim o potencial de interacções do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88% relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada (ver secção 4.3). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interacção durou mais de 24 horas e não se detectou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de CIALIS (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de CIALIS antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes antihipertensivos. Foram estudadas as classes major de agentes anti-hipertensivos, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores dos enzimas conversores da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluzida) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de

cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, excepto nos estudos com receptores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interacção clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com excepção dos bloqueadores alfa – ver abaixo) é, geralmente menos pronunciado e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, não mostraram diferença nos acontecimentos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicação anti-hipertensiva. No entanto, deverá ser dado aos doentes aconselhamento clínico adequado, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicação anti-hipertensiva.

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interacção efectuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

As concentrações de álcool (concentração máxima média no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). Tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40% de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-selectivo da fosfodiesterase), não se verificou interacção farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja pouco pronunciado e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a co-administração destes fármacos deverá ser ponderada.

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afectou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

CIALIS não está indicado para utilização por mulheres.

No que respeita ao tadalafil, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a CIALIS, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

As reacções adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias e dispepsia. As reacções adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reacções adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

O quadro abaixo lista as reacções adversas notificadas durante ensaios clínicos controlados com placebo para registo em doentes tratados com CIALIS a pedido e com dose diária. Também estão incluídas as reacções adversas que foram notificadas na vigilância pós-comercialização em doentes a tomar CIALIS a pedido.

Reacções Adversas

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (acontecimentos não notificados em ensaios clínicos não podem ser calculados a partir de relatos espontâneos de pós-comercialização).

(≥ 1/10)	(≥1/100 a <1/10)	(≥1/1000 a <1/100)	(≥1/10.000 a <1/1000)	
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema imunitário				
		Reacções de Hipersensibilidade		
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Tonturas		Acidente vascular cerebral ¹ Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca	Convulsões Amnésia transitória
Classe de sistema de órgãos: afecções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho, Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva	Defeito do campo visual	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina.
Afecções do ouvido e do labirinto				
				Surdez súbita ²
Classe de sistema de órgãos: Cardiopatias ¹				
	Palpitações	Taquicardia	Enfarte do miocárdio	Angina instável, Arritmia ventricular
Classe de sistema de órgãos: Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão (mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar agentes antihipertensivos), Hipertensão		
Classe de sistema de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Epistaxis		
Classe de sistema de órgãos: Doenças gastrointestinais				
Dispepsia ³	Dor abdominal, Doença do refluxo gastroesofágico			
Classe de sistema de órgãos: Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea, Urticária, hiperhidrose (sudorese excessiva)		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
Classe de sistema de órgãos: Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				

	Lombalgia Mialgia			
Classe de sistema de órgãos: Doenças dos órgãos genitais e da mama				
			Erecção prolongada	Priapismo
Classe de sistema de órgãos: Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹	Edema facial	Morte súbita cardíaca ¹

(1) A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, tinham factores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4)

(2) Foi notificada uma diminuição ou perda de audição súbita num pequeno número de casos ocorridos em ensaios clínicos e pós-comercialização com a administração de todos os inibidores da PDE5, incluindo tadalafil.

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificadas em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reacções adversas.

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os acontecimentos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE

O tadalafil é um inibidor selectivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma erecção. Tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor selectivo da PDE5. A PDE5 é um enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para os enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, um enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta selectividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é umenzima envolvido na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, um enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados três ensaios clínicos em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS a pedido. Tadalafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas

até 36 horas após a dose, bem como a capacidade para atingir e manter erecções para relações sexuais bem sucedidas, em comparação com placebo, logo 16 minutos após a dose.

Tadalafil administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detectou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta constatação é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, as notificações de alterações na coloração da visão foram raras (<0,1%).

Foram efectuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Cialis 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Cialis 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

O tadalafil em doses de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg tomado uma vez por dia foi avaliado em 3 ensaios clínicos envolvendo 853 doentes de idades variadas (entre 21- 82 anos) e etnias, com disfunção erétil de diferente gravidade (ligeira, moderada, grave) e etiologias várias. A maioria dos doentes em todos os 3 ensaios tinham respondido aos tratamentos anteriores, a pedido, com inibidores da PDE5. Nos dois estudos primários de eficácia na população geral, a média por indivíduo de tentativas bem sucedidas foi de 57% e 67% com CIALIS 5 mg, 50% com CIALIS 2,5 mg, comparativamente com 31% e 37% com placebo. No estudo em doentes com disfunção erétil secundária à diabetes, a média por indivíduo de tentativas bem sucedidas foi de 41% e 46% com CIALIS 5 mg e 2,5 mg, respectivamente, comparativamente com 28% com placebo.

Num estudo de 12 semanas efectuado em 186 doentes com disfunção erétil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafil, 44 com placebo), tadalafil melhorou significativamente a função erétil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo de 48% em doentes tratados com tadalafil 10 ou 20 mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17% em doentes tratados com placebo.

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim CIALIS pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afectada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente

activo nas concentrações metabólicas observadas

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inactivos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção eréctil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção eréctil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25% mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 mg-20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Não existem dados disponíveis sobre a administração de tadalafil no regime terapêutico de uma vez por dia a doentes com compromisso hepático. No caso de CIALIS ser prescrito uma vez por dia, deve ser feita uma cuidadosa avaliação individual do benefício/risco pelo médico prescriptor.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19% mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal em ratos, os níveis em que não se observaram efeitos adversos foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição

pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também secção 5.1.

Núcleo do comprimido:
lactose mono-hidratada,
croscarmelose sódica,
hidroxipropilcelulose,
celulose microcristalina,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio.

Película de revestimento:
lactose mono-hidratada,
hipromelose,
triacetina,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro amarelo (E172),
talco.

Não aplicável.

3 anos.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

Blisters de alumínio/PVC/PE/PCTFE em caixas de 14 ou 28 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Não existem requisitos especiais.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten,
Holanda.

EU/1/02/237/007-008

Data da primeira autorização: 12 de Novembro de 2002

Data da última renovação: 12 de Novembro de 2007

CIALIS 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

Excipientes: cada comprimido revestido contém 179 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa, marcados com “C10” numa das faces.

Tratamento da disfunção erétil.

Para que tadalafil seja eficaz, é necessário que haja estimulação sexual.

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

Para administração oral. CIALIS está disponível em comprimidos revestidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg.

Utilização em homens adultos

Geralmente, a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, com ou sem alimentos.

Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

Tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista. Não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes que respondem bem à terapêutica, num regime de “a pedido” nos quais se prevê a utilização frequente de Cialis (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de Cialis, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Utilização em homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dosagem em doentes idosos.

Utilização em homens com compromisso renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com tadalafil. (Ver as secções 4.4 e 5.2).

Utilização em homens com compromisso hepático

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático. A posologia de uma vez por dia não foi avaliada em doentes com compromisso hepático; Assim, se prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (Ver a secção 5.2).

Utilização em homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

Utilização em crianças e adolescentes

CIALIS não deve ser utilizado em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contra-indicada a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (Ver a secção 4.5).

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não podem ser utilizados em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha actividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da actividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contra-indicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

CIALIS está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica.(NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efectuar-se a história clínica e um exame objectivo, a fim de diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção erétil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual. Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

Após-comercialização e/ou em ensaios clínicos foram relatados efeitos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte cardíaca súbita, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que se observaram estes efeitos, apresentavam factores de risco cardiovasculares pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão directamente relacionados com estes factores de risco, com CIALIS, com a actividade sexual ou com a combinação destes ou de outros factores.

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de (NAION) relacionados com a toma de CIALIS e de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar CIALIS e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Quando se prescrever CIALIS, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor.

Doentes que tenham erecções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente.

Os agentes para tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A avaliação da disfunção erétil deve incluir uma determinação das causas subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de CIALIS pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Deve ter-se cuidado ao prescrever CIALIS a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que, quando se observou a administração simultânea, aumentou a exposição ao tadalafil (AUC) (ver secção 4.5).

A segurança e eficácia das combinações de CIALIS com outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudados. Assim, não se recomenda o uso de tais combinações.

CIALIS contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Estudos de interacção foram efectuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interacção onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interacções clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a C_{max} em cerca de 15%, relativamente aos valores da AUC e C_{max} para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a C_{max} em cerca de 22%. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na C_{max} . Embora não tenham sido estudadas interacções específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser co-administrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil. Consequentemente, a incidência dos efeitos indesejáveis listados na secção 4.8 poderá aumentar.

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil. Existe assim o potencial de interacções do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88% relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada (ver secção 4.3 Contra-indicações). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interacção durou mais de 24 horas e não se detectou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de CIALIS (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de CIALIS antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes antihipertensivos. Foram estudadas as classes major de agentes anti-hipertensivos, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores dos enzimas conversores da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, excepto nos estudos com receptores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interacção clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução da mesma foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava

controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com excepção dos bloqueadores alfa – ver abaixo) é, geralmente menor e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, também não mostraram diferença nos efeitos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicação anti-hipertensiva. No entanto, deverá ser dado aos doentes adequado conselho clínico, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicação anti-hipertensiva.

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interacção efectuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

As concentrações de álcool (concentração média máxima no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). Tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40% de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-selectivo da fosfodiesterase), não se verificou interacção farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja menor e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a co-administração destes medicamentos deverá ser ponderada.

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afectou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

CIALIS não está indicado para utilização por mulheres.

No que respeita ao tadalafil, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a CIALIS, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

As reacções adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias e dispepsia. As reacções adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reacções adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

O quadro abaixo lista as reacções adversas notificadas durante ensaios clínicos controlados com placebo para registo em doentes tratados com CIALIS a pedido e com dose diária. Também estão incluídas as reacções adversas que foram notificadas na vigilância pós-comercialização em doentes a tomar CIALIS a pedido.

Reacções Adversas

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (acontecimentos não notificados em ensaios clínicos não podem ser calculados a partir de relatos espontâneos de pós-comercialização).

(≥ 1/10)	(≥1/100 a <1/10)	(≥1/1000 a <1/100)	(≥1/10.000 a <1/1000)	
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema imunitário				
		Reacções de Hipersensibilidade		
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Tonturas		Acidente vascular cerebral ¹ Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca	Convulsões Amnésia transitória
Classe de sistema de órgãos: afecções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho, Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva	Defeito do campo visual	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina.
Afecções do ouvido e do labirinto				
				Surdez súbita ²
Classe de sistema de órgãos: Cardiopatias ¹				
	Palpitações	Taquicardia	Enfarte do miocárdio	Angina instável, Arritmia ventricular
Classe de sistema de órgãos: Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão (mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar agentes antihipertensivos), Hipertensão		
Classe de sistema de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Epistaxis		
Classe de sistema de órgãos: Doenças gastrointestinais				
Dispepsia	Dor abdominal, Doença do refluxo gastroesofágico			
Classe de sistema de órgãos: Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea, Urticária, hiperhidrose (sudorese excessiva)		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
Classe de sistema de órgãos: Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				

	Lombalgia Mialgia			
Classe de sistema de órgãos: Doenças dos órgãos genitais e da mama				
			Erecção prolongada	Priapismo
Classe de sistema de órgãos: Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹	Edema facial	Morte súbita cardíaca ¹

(1) A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, tinham factores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4)

(2) Foi notificada uma diminuição ou perda de audição súbita num pequeno número de casos ocorridos em ensaios clínicos e pós-comercialização com a administração de todos os inibidores da PDE5, incluindo tadalafil.

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificadas em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reacções adversas.

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os efeitos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC G04BE.

O tadalafil é um inibidor selectivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma erecção. Tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor selectivo da PDE5. A PDE5 é um enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para os enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, um enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta selectividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é um enzima envolvido na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, um enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados três ensaios clínicos em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS. Tadalafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 36 horas após

a dose, bem como a capacidade para atingir e manter ereções para relações sexuais bem sucedidas, em comparação com placebo, logo 16 minutos após a dose.

Tadalafil administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detectou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Este achado é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros (<0,1%).

Foram efectuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Cialis 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Cialis 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

O tadalafil em doses entre 2 e 100 mg, foi avaliado em 16 ensaios clínicos envolvendo 3250 doentes, incluindo doentes com disfunção erétil de várias gravidades (ligeira, moderada, grave), etiologias, idades (entre 21-86 anos) e etnias. A maioria dos doentes reportou disfunção erétil, com, pelo menos 1 ano de duração. Nos estudos primários de eficácia de várias populações, 81% dos doentes reportaram que CIALIS melhorou as suas ereções, comparativamente com 35% dos doentes a tomar placebo. Também os doentes com disfunção erétil em todas as categorias de gravidade reportadas, melhoraram as ereções quando estavam a tomar CIALIS (86%, 83% e 72% para ligeiras, moderadas e graves, respectivamente, em comparação com 45%, 42% e 19% com placebo). Em estudos primários de eficácia, 75% das tentativas de relações sexuais foram bem sucedidas nos doentes tratados com CIALIS, comparativamente a 32% dos doentes a tomar placebo.

Num estudo de 12 semanas efectuado em 186 doentes com disfunção erétil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafil, 44 com placebo), tadalafil melhorou significativamente a função erétil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo de 48% em doentes tratados com tadalafil 10 ou 20 mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17% em doentes tratados com placebo.

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim CIALIS pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afectada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes

menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente activo nas concentrações metabólicas observadas

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inactivos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção eréctil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção eréctil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25% mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 mg-20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). No caso de CIALIS ser prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com disfunção hepática.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19% mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Dados não clínicos não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal em ratos, a dose de não efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg. Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição

pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também secção 5.1.

Núcleo do comprimido:
lactose mono-hidratada,
croscarmelose sódica,
hidroxipropilcelulose,
celulose microcristalina,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio.

Película de revestimento:
lactose mono-hidratada,
hipromelose,
triacetina,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro amarelo (E172),
talco.

Não aplicável.

3 anos.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Blisters de alumínio/PVC/PE/PCTFE em caixas de 4 comprimidos revestidos por película.

Não existem requisitos especiais.

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

EU/1/02/237/001

Data da primeira autorização: 12 de Novembro de 2002

Data da última renovação: 12 de Novembro de 2007

CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

Excipientes: cada comprimido revestido contém 245 mg de lactose mono-hidratada.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos amarelos claros, em forma de amêndoa, marcados com “C20” numa das faces.

Tratamento da disfunção erétil.

Para que tadalafil seja eficaz, é necessário que haja estimulação sexual.

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

Para administração oral. CIALIS está disponível em comprimidos revestidos de 2,5, 5, 10 e 20 mg.

Utilização em homens adultos

Geralmente a dose recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, com ou sem alimentos.

Nos doentes nos quais tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual.

A frequência de administração máxima recomendada é de uma vez por dia.

Tadalafil 10 e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista. Não se recomenda a utilização diária contínua.

Em doentes que respondem bem à terapêutica, num regime de “a pedido” nos quais se prevê a utilização frequente de Cialis (i.e., pelo menos duas vezes por semana), pode considerar-se adequado um regime de uma vez por dia com as doses mais baixas de Cialis, com base na escolha do doente e na avaliação do médico.

Nestes doentes a dose recomendada é 5 mg uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose pode ser diminuída para 2,5 mg uma vez por dia, com base na tolerabilidade individual.

A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário, deve ser reavaliada periodicamente.

Utilização em homens idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dosagem em doentes idosos.

Utilização em homens com compromisso renal

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso renal grave, 10 mg é a dose máxima recomendada. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a posologia de uma vez por dia com tadalafil (Ver as secções 4.4 e 5.2).

Utilização em homens com compromisso hepático

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh); quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático. A posologia de uma vez por dia não foi avaliada em doentes com compromisso hepático; Assim, se prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor (Ver a secção 5.2).

Utilização em homens diabéticos

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes diabéticos.

Utilização em crianças e adolescentes

CIALIS não deve ser utilizado em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim está contra-indicada a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico. (Ver a secção 4.5).

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não podem ser utilizados em homens com doença cardíaca a quem não se aconselha actividade sexual. Os médicos devem considerar o potencial risco cardíaco da actividade sexual em doentes com doença cardiovascular pré-existente.

O seguinte grupo de doentes com doença cardiovascular não foi incluído em ensaios clínicos, estando por isso o uso de tadalafil contra-indicado:

- doentes com enfarte do miocárdio nos últimos 90 dias
- doentes com angina instável ou angina que aparece durante relações sexuais
- doentes com insuficiência cardíaca Classe 2 da “New York Heart Association” ou insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses
- doentes com arritmia não controlada, hipotensão (<90/50 mm Hg), ou hipertensão não controlada
- doentes com acidente vascular cerebral nos últimos 6 meses

CIALIS está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica.(NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, deverá efectuar-se a história clínica e um exame objectivo, a fim de diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar um tratamento para a disfunção erétil, os médicos deverão considerar a condição cardiovascular dos seus doentes, dado que existe um grau de risco cardíaco associado à actividade sexual. Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

Após-comercialização e/ou em ensaios clínicos foram relatados efeitos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, morte súbita cardíaca, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral, acidentes isquémicos transitórios, dor torácica, palpitações e taquicardia. A maioria dos doentes em que se observaram estes efeitos, apresentavam factores de risco cardiovasculares pré-existent. No entanto, não é possível determinar definitivamente se estes acontecimentos estão directamente relacionados com estes factores de risco, com CIALIS, com a actividade sexual ou com a combinação destes ou de outros factores.

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de (NAION) relacionados com a toma de CIALIS e de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar CIALIS e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3).

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança da administração de uma dose única de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). Quando se prescrever CIALIS, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescritor.

Doentes que tenham erecções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente.

Os agentes para tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A avaliação da disfunção erétil deve incluir uma determinação das causas subjacentes e identificação do tratamento apropriado após uma avaliação médica adequada. Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de CIALIS pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver a secção 4.5). Não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Deve ter-se cuidado ao prescrever CIALIS a doentes que usem inibidores potentes do CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, cetoconazole, itraconazole e eritromicina), dado que, quando se observou a administração simultânea, aumentou a exposição ao tadalafil (AUC) (ver secção 4.5).

A segurança e eficácia das combinações de CIALIS com outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudados. Assim, não se recomenda o uso de tais combinações.

CIALIS contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Estudos de interacção foram efectuados com 10 e/ou 20 mg de tadalafil, tal como abaixo indicado. No que respeita aqueles estudos de interacção onde apenas foi utilizada a dose de 10 mg de tadalafil, não se podem ignorar completamente possíveis interacções clínicas relevantes com doses mais altas.

Efeitos de outras substâncias sobre tadalafil

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol (200 mg/dia), aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (10 mg) e a C_{max} em cerca de 15%, relativamente aos valores da AUC e C_{max} para tadalafil isoladamente. O cetoconazol (400 mg/dia) aumentou 4 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg) e a C_{max} em cerca de 22%. O ritonavir, um inibidor da protease (200 mg duas vezes por dia), o qual é um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou 2 vezes a exposição (AUC) ao tadalafil (20 mg), sem alterações na C_{max} . Embora não tenham sido estudadas interações específicas, outros inibidores da protease, tais como o saquinavir e outros inibidores do CYP3A4, tais como a eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva deverão ser co-administrados com precaução, pois poderá esperar-se um aumento das concentrações plasmáticas do tadalafil. Consequentemente, a incidência dos efeitos indesejáveis listados na secção 4.8 poderá aumentar.

Desconhece-se o papel dos transportadores (por exemplo p-glicoproteína) na disposição do tadalafil. Existe assim o potencial de interações do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafil em cerca de 88% relativamente aos valores da AUC para tadalafil isoladamente (dose de 10 mg). Pode-se antecipar que esta reduzida exposição diminua a eficácia do tadalafil; desconhece-se qual a magnitude desta diminuição de eficácia. Outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também podem diminuir as concentrações do tadalafil no plasma.

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Assim, a administração de CIALIS a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada (ver secção 4.3). Com base nos resultados de um ensaio clínico, no qual 150 indivíduos a receberem diariamente doses de 20 mg de tadalafil durante 7 dias e 0,4 mg de nitroglicerina, sublingual em várias ocasiões, esta interação durou mais de 24 horas e não se detectou 48 horas após a administração da última dose de tadalafil. Assim, num doente a quem foi prescrito qualquer dose de CIALIS (2,5 mg – 20 mg) e onde a administração de nitratos é considerada clinicamente imprescindível numa situação de perigo de vida, devem ter decorrido, pelo menos, 48 horas após a última dose de CIALIS antes de se considerar a administração de nitratos. Nestas circunstâncias, apenas se devem administrar nitratos sob uma apertada supervisão médica e com uma adequada monitorização hemodinâmica.

Em estudos de farmacologia clínica, foi examinado o potencial do tadalafil para aumentar os efeitos hipotensivos dos agentes antihipertensivos. Foram estudadas as classes major de agentes anti-hipertensivos, incluindo os bloqueadores dos canais de cálcio (amlodipina), inibidores dos enzimas conversores da angiotensina (ACE), (enalapril), bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (metoprolol), diuréticos tiazídicos (bendrofluazida) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (vários tipos e doses, isoladamente ou em combinação com tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores e/ou alfa-bloqueadores). Tadalafil (10 mg, excepto nos estudos com receptores dos bloqueadores da angiotensina II e amlodipina, nos quais se utilizou uma dose de 20 mg), não teve interação clinicamente significativa com nenhuma destas classes. Noutro ensaio de farmacologia clínica, estudou-se tadalafil (20 mg) em combinação com 4 classes de antihipertensores. Em indivíduos a tomar múltiplos antihipertensores, as alterações da pressão arterial em ambulatório pareciam estar relacionadas com o grau de controlo da pressão arterial. Assim, nos indivíduos do estudo com a pressão arterial bem controlada, a redução da mesma foi mínima e semelhante à observada em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos em estudo cuja pressão arterial não estava controlada, a redução foi superior embora não fosse associada aos sintomas hipotensivos na grande maioria dos indivíduos. Em doentes a receberem medicação anti-hipertensiva concomitante, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual (com excepção dos bloqueadores alfa – ver abaixo) é, geralmente menor e provavelmente clinicamente pouco relevante. A análise dos ensaios clínicos de fase 3, também não mostraram diferença nos efeitos adversos em doentes a tomar tadalafil com ou sem medicação anti-hipertensiva. No entanto, deverá ser dado aos doentes adequado conselho

clínico, relativamente a uma possível diminuição na pressão arterial quando são tratados com medicação anti-hipertensiva.

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interacção efectuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina. Contudo deve haver precaução quando se utilizar tadalafil em doentes tratados com qualquer bloqueador alfa, especialmente nos idosos. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima e progressivamente ajustado.

As concentrações de álcool (concentração média máxima no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 ou 20 mg). Além disso não se observaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool. O álcool foi administrado de modo a maximizar a taxa de absorção (em jejum durante a noite, até duas horas após a administração do álcool). Tadalafil (20 mg) não aumentou a diminuição da pressão arterial média provocada pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de 40% de álcool [vodka] num indivíduo do sexo masculino com 80 kg de peso), mas, nalguns indivíduos observaram-se tonturas e hipotensão ortostática. Quando se administrou tadalafil com baixas doses de álcool (0,6 g/kg), não se observou hipotensão e ocorreram tonturas com uma frequência semelhante à verificada com o álcool quando ingerido isoladamente. O efeito do álcool na função cognitiva não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg).

Tadalafil tem demonstrado produzir um aumento na biodisponibilidade oral do etinilestradiol; pode esperar-se um aumento semelhante com a administração oral de terbutalina, embora a consequência clínica disto seja incerta.

Num ensaio de farmacologia clínica, quando tadalafil 10 mg foi administrado com teofilina (um inibidor não-selectivo da fosfodiesterase), não se verificou interacção farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 bpm) da frequência cardíaca. Embora este efeito seja menor e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a co-administração destes medicamentos deverá ser ponderada.

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por isoformas do CYP450. Estudos confirmaram que tadalafil não inibe ou induz as isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem afectou as alterações no tempo de protrombina induzido pela varfarina.

O tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

CIALIS não está indicado para utilização por mulheres.

No que respeita ao tadalafil, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicaram quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a CIALIS, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

As reacções adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias e dispepsia. As reacções adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reacções adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

O quadro abaixo lista as reacções adversas notificadas durante ensaios clínicos controlados com placebo para registo em doentes tratados com CIALIS a pedido e com dose diária. Também estão incluídas as reacções adversas que foram notificadas na vigilância pós-comercialização em doentes a tomar CIALIS a pedido.

Reacções Adversas

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecidos (acontecimentos não notificados em ensaios clínicos não podem ser calculados a partir de relatos espontâneos de pós-comercialização).

(≥ 1/10)	(≥1/100 a <1/10)	(≥1/1000 a <1/100)	(≥1/10.000 a <1/1000)	
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema imunitário				
		Reacções de Hipersensibilidade		
Classe de sistema de órgãos: doenças do sistema nervoso				
Cefaleia	Tonturas		Acidente vascular cerebral ¹ Síncope Acidentes isquémicos transitórios ¹ , Enxaqueca	Convulsões Amnésia transitória
Classe de sistema de órgãos: afecções oculares				
		Visão desfocada Sensação descrita como dor no olho, Edema da pálpebra, Hiperemia conjuntiva	Defeito do campo visual	Neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina.
Afecções do ouvido e do labirinto				
				Surdez súbita ²
Classe de sistema de órgãos: Cardiopatias ¹				
	Palpitações	Taquicardia	Enfarte do miocárdio	Angina instável, Arritmia ventricular
Classe de sistema de órgãos: Vasculopatias				
	Rubor	Hipotensão (mais frequentemente notificada quando se administra tadalafil a doentes a tomar agentes antihipertensivos), Hipertensão		
Classe de sistema de órgãos: Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
	Congestão nasal	Epistaxis		
Classe de sistema de órgãos: Doenças gastrointestinais				
Dispepsia	Dor abdominal, Doença do refluxo gastroesofágico			
Classe de sistema de órgãos: Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
		Erupção cutânea, Urticária, hiperhidrose (sudorese excessiva)		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa
Classe de sistema de órgãos: Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				

	Lombalgia Mialgia			
Classe de sistema de órgãos: Doenças dos órgãos genitais e da mama				
			Erecção prolongada	Priapismo
Classe de sistema de órgãos: Perturbações gerais e alterações no local de administração				
		Dor torácica ¹	Edema facial	Morte súbita cardíaca ¹

(1) A maioria dos doentes em que foram notificados estes acontecimentos, tinham factores de risco cardiovascular pré-existente (secção 4.4)

(2) Foi notificada uma diminuição ou perda de audição súbita num pequeno número de casos ocorridos em ensaios clínicos e pós-comercialização com a administração de todos os inibidores da PDE5, incluindo tadalafil.

Uma incidência ligeiramente superior de anomalias no ECG, principalmente bradicardia sinusal, tem sido notificadas em doentes tratados com tadalafil uma vez por dia comparativamente aos tratados com placebo. A maioria das anomalias no ECG não estiveram associadas a reacções adversas.

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes. Os efeitos adversos foram semelhantes aos observados com doses mais baixas. Em casos de sobredosagem, devem ser adoptadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC G04BE.

O tadalafil é um inibidor selectivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPC). Quando a estimulação sexual provoca a libertação de ácido nítrico, a inibição da PDE5 pelo tadalafil, produz um aumento dos níveis de GMPC nos corpos cavernosos. Isto resulta num relaxamento do músculo liso permitindo o afluxo de sangue aos tecidos do pénis, produzindo-se assim uma erecção. Tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor selectivo da PDE5. A PDE5 é um enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, músculo esquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para os enzimas PDE1, PDE2 e PDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE3, um enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta selectividade em relação à PDE5 sobre a PDE3 é importante porque a PDE3 é um enzima envolvido na contractilidade cardíaca.

Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, um enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados três ensaios clínicos em 1054 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS. Tadalafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 36 horas após a dose, bem como a capacidade para atingir e manter erecções para relações sexuais bem sucedidas, em comparação com placebo, logo 16 minutos após a dose.

Tadalafíl administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafíl na visão, não se detectou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Este achado é consistente com a baixa afinidade do tadalafíl para a PDE6 em comparação com a PDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros (<0,1%).

Foram efectuados três estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com Cialis 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com Cialis 20 mg). Em dois destes estudos observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozóides relacionada com o tratamento com tadalafíl sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

O tadalafíl em doses entre 2 e 100 mg, foi avaliado em 16 ensaios clínicos envolvendo 3250 doentes, incluindo doentes com disfunção eréctil de várias gravidades (ligeira, moderada, grave), etiologias, idades (entre 21-86 anos) e etnias. A maioria dos doentes reportou disfunção eréctil, com, pelo menos 1 ano de duração. Nos estudos primários de eficácia de várias populações, 81% dos doentes reportaram que CIALIS melhorou as suas erecções, comparativamente com 35% dos doentes a tomar placebo. Também os doentes com disfunção eréctil em todas as categorias de gravidade reportadas, melhoraram as erecções quando estavam a tomar CIALIS (86%, 83% e 72% para ligeiras, moderadas e graves, respectivamente, em comparação com 45%, 42% e 19% com placebo). Em estudos primários de eficácia, 75% das tentativas de relações sexuais foram bem sucedidas nos doentes tratados com CIALIS, comparativamente a 32% dos doentes a tomar placebo.

Num estudo de 12 semanas efectuado em 186 doentes com disfunção eréctil secundária a lesões na espinal medula (142 com tadalafíl, 44 com placebo), tadalafíl melhorou significativamente a função eréctil levando a uma proporção média de tentativas bem sucedidas por indivíduo de 48% em doentes tratados com tadalafíl 10 ou 20 mg (dose flexível, a pedido) em comparação com 17% em doentes tratados com placebo.

Absorção

O tadalafíl é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta do tadalafíl após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafíl não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim CIALIS pode ser tomado com ou sem alimentos. O momento da toma (manhã versus noite), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 63 l, indicando que tadalafíl se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafíl liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afectada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafíl é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13.000 vezes menos potente do que o tadalafíl para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente activo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose)

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear relativamente ao momento da toma e à dose. Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) aumenta proporcionalmente com a dose. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio atingem-se dentro de 5 dias após a toma diária.

A farmacocinética determinada com uma população de doentes com disfunção eréctil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção eréctil.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25% mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Insuficiência Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 mg-20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Insuficiência hepática

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS em doentes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh). No caso de CIALIS ser prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com disfunção hepática.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19% mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Dados não clínicos não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal em ratos, a dose de não efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos fêmeas grávidas a AUC para o fármaco livre calculada a esta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana a uma dose de 20 mg. Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres

humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também a secção 5.1.

Núcleo do comprimido:
lactose mono-hidratada,
croscarmelose sódica,
hidroxipropilcelulose,
celulose microcristalina,
laurilsulfato de sódio,
estearato de magnésio.

Película de revestimento:
lactose mono-hidratada,
hipromelose,
triacetina,
dióxido de titânio (E171),
óxido de ferro amarelo (E172),
talco.

Não aplicável.

3 anos.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Blisters de alumínio/PVC/PE/PCTFE em caixas de 2, 4, 8 e 12 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Não existem requisitos especiais.

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

EU/1/02/237/002-005

Data da primeira autorização: 2 de Novembro de 2002

Data da última renovação: 12 de Novembro de 2007

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

Medicamento sujeito a receita médica.

-

Não aplicável.

-

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado tem que assegurar que o sistema de Farmacovigilância, tal como descrito na versão 1 apresentada no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução, está definido e a funcionar antes e enquanto o produto estiver no mercado.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos adicionais das actividades de farmacovigilância detalhadas no plano de farmacovigilância, como acordado na versão 1 do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução e subsequentes actualizações do PGR acordado pelo CHMP.

De acordo com as normas orientadoras do CHMP relativas ao Sistema de Gestão de Risco para medicamentos de uso humano, o PGR actualizado deve ser submetido ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Adicionalmente, um PGR actualizado deve ser submetido

- Quando seja recebida nova informação de segurança que possa ter impacto nas actuais especificações de segurança, plano de farmacovigilância ou actividades minimizadoras de risco.
- No prazo de 60 dias de qualquer acontecimento (farmacovigilância ou minimização de risco) importante ser alcançado.
- A pedido da EMEA

RPS

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado continuará a submeter RPS's anuais até outras especificações recomendadas pelo CPMP.

CIALIS 2,5 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil

Lactose mono-hidratada

Para mais informações consultar o folheto informativo

28 comprimidos revestidos por película

Para administração oral uma vez por dia. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Como tomar CIALIS uma vez por dia

1. Comece pelo comprimido do blister que corresponde ao dia que começar a tomar CIALIS
2. Tome CIALIS com água todos os dias aproximadamente à mesma hora, com ou sem alimentos.
3. Quando tomado uma vez por dia, CIALIS permite-lhe ter uma erecção quando estimulado sexualmente, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. Você e a sua parceira terão que se envolver em actividades preliminares tal como teria que fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção eréctil.

- Tome CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção, por isso evite beber em excesso quando tomar CIALIS.
- NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. Se tomar mais do que devia, informe o seu médico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

[Empty box]

[Empty box]

VAL {MM/AAAA}

[Empty box]

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

[Empty box]

[Empty box]

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

[Empty box]

EU/1/02/237/006

[Empty box]

Lote

[Empty box]

Medicamento sujeito a receita médica.

[Empty box]

[Empty box]

cialis 2,5 mg

CIALIS 5 mg comprimidos revestidos por película
tadalafíl

Cada comprimido contém 5 mg de tadalafíl

Lactose mono-hidratada

Para mais informações consultar o folheto informativo

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

Para administração oral uma vez por dia. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Como tomar CIALIS uma vez por dia

4. Comece pelo comprimido do blister que corresponde ao dia que começar a tomar CIALIS
5. Tome CIALIS com água todos os dias aproximadamente à mesma hora, com ou sem alimentos.
6. Quando tomado uma vez por dia, CIALIS permite-lhe ter uma erecção quando estimulado sexualmente, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. Você e a sua parceira terão que se envolver em actividades preliminares tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção eréctil.

- Tome CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.
- Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção, por isso evite beber em excesso quando tomar CIALIS.
- NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. Se tomar mais do que devia, informe o seu médico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

[Empty box]

[Empty box]

VAL {MM/AAAA}

[Empty box]

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

[Empty box]

[Empty box]

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten,
Holanda.

[Empty box]

EU/1/02/237/007-008

[Empty box]

Lote

[Empty box]

Medicamento sujeito a receita médica.

[Empty box]

[Empty box]

cialis 5 mg

[Empty box]

[Empty box]

CIALIS 10 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

[Empty box]

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

[Empty box]

Lactose monohidratada

Para mais informações consultar o folheto informativo

[Empty box]

4 comprimidos revestidos por película

[Empty box]

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

[Empty box]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

[Empty box]

[Empty box]

VAL{MM/AAAA}

[Empty box]

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C

[Empty box]

[Empty box]

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

[Empty box]

EU/1/02/237/001

[Empty box]

Lote

[Empty box]

Medicamento sujeito a receita médica.

[Empty box]

[Empty box]

cialis 10 mg

[Empty box]

[Empty box]

CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

[Empty box]

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

[Empty box]

Lactose monohidratada

Para mais informações consultar o folheto informativo

[Empty box]

2 comprimidos revestidos por película
4 comprimidos revestidos por película
8 comprimidos revestidos por película
12 comprimidos revestidos por película

[Empty box]

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

[Empty box]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

[Empty box]

[Empty box]

VAL {MM/AAAA}

[Empty box]

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C

[Empty box]

[Empty box]

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

[Empty box]

EU/1/02/237/002-005

[Empty box]

Lote

[Empty box]

Medicamento sujeito a receita médica.

[Empty box]

[Empty box]

cialis 20 mg

CIALIS 2,5 mg comprimidos
tadalafil

Lilly

VAL {MM/AAAA}

Lote.

SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SÁB, DOM

CIALIS 5 mg comprimidos
tadalafil

Lilly

VAL {MM/AAAA}

Lote

SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SÁB, DOM

CIALIS 10 mg comprimidos
tadalafil

Lilly

VAL {MM/AAAA}

Lote

[Empty box]

[Empty box]

CIALIS 20 mg comprimidos
tadalafil

[Empty box]

Lilly

[Empty box]

VAL {MM/AAAA}

[Empty box]

Lote

[Empty box]

tadalafil

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

1. O que é CIALIS e para que é utilizado
2. Antes de tomar CIALIS
3. Como tomar CIALIS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CIALIS
6. Outras informações

CIALIS é um tratamento para homens com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue ter ou manter o pénis duro e erecto para permitir a actividade sexual.

CIALIS pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual CIALIS funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. CIALIS não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que CIALIS não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em acções preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tadalafil ou a qualquer outro componente de CIALIS.
- Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). CIALIS tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- Se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco.
- Se teve recentemente um acidente vascular cerebral.
-
- Se tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
-
- Se alguma vez teve perda de visão devida a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita algumas vezes como “acidente vascular ocular”.

Tenha consciência de que a actividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Abaixo estão indicadas as razões pelas quais CIALIS pode não ser apropriado para si. Se alguma se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar o medicamento:

- Se tem uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos), mieloma múltiplo (cancro da medula), leucemia (cancro das células sanguíneas) ou alguma malformação do pénis.
- Se tem um problema grave de fígado
- Se tem um problema grave de rins

Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar CIALIS e contacte imediatamente o seu médico.

CIALIS não se destina a ser utilizado por mulheres ou por adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, dado que estes podem interagir.

Isto é particularmente importante se estiver a ser tratado com nitratos, pois não deve tomar CIALIS se estiver a tomar estes medicamentos.

Um tipo de medicamentos chamados bloqueadores alfa são algumas vezes utilizados no tratamento da tensão arterial alta e próstata aumentada. Informe o seu médico se estiver a fazer tratamento para alguma destas doenças ou se está a tomar outros medicamentos para a tensão arterial elevada.

Se estiver a tomar medicamentos que podem inibir um enzima denominado CYP3A4 (por exemplo cetoconazol ou inibidores da protease para o tratamento do HIV) a frequência dos efeitos secundários pode aumentar.

Não tome CIALIS com outros medicamentos se o seu médico disser que não o pode fazer.

Não deve utilizar CIALIS com quaisquer outros tratamentos para a disfunção erétil.

Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3.

Alguns homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos medicamentos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

CIALIS contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Tomar CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A posologia uma vez por dia de CIALIS pode ser útil aos homens que esperam ter actividade sexual duas ou mais vezes por semana. A dose recomendada é um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia. O seu médico pode ajustar a dose para 2,5 mg com base na sua resposta a CIALIS. Os comprimidos de CIALIS são para administração oral. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos.

Quando tomado uma vez por dia CIALIS permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma erecção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. É importante notar que CIALIS não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em actividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção. Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar CIALIS, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08% ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia.

Consulte o seu médico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como todos os medicamentos, CIALIS pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Neste folheto, quando um efeito secundário é descrito como “muito frequente” quer dizer que foi notificado em pelo menos 1 em 10 doentes que tomam o medicamento. Quando um efeito secundário é descrito como “frequente”, quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 100 doentes, mas em menos de 1 em cada 10 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “pouco frequente” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 1.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 100 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “raro” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 10.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 1.000 doentes.

Efeitos secundários muito frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS foram dores de cabeça e indigestão.

Efeitos secundários frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS incluem dores nas costas, dores nos músculos, rubor facial, congestão nasal, tonturas, sensação de batimentos cardíacos muito fortes, dor abdominal e refluxo.

Efeitos secundários pouco frequentes são reacções alérgicas, incluindo erupção cutânea e urticária, visão turva, edema palpebral, olho vermelho, dor ocular, aumento da sudação, hemorragias nasais, batimentos cardíacos rápidos, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa e dores no peito. No caso

das dores no peito ocorrerem durante a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Efeitos secundários raros em doentes a tomar CIALIS incluem desmaios, enxaqueca e edema facial.

Em casos raros é possível que possa ocorrer uma erecção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar CIALIS. Se tiver uma erecção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.

Ataque cardíaco, e acidente cerebrovascular também foram notificados raramente em homens a tomar CIALIS. A maioria destes homens, mas não todos, tinham problemas conhecidos de coração, antes de tomarem este medicamento. Não é possível determinar se estes acontecimentos estiveram directamente relacionados com CIALIS.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Para além destes, foram notificados outros efeitos secundários em homens a tomar CIALIS que não foram observados em ensaios clínicos e desconhece-se a sua incidência. Estes incluem convulsões e perda de memória passageira, alguns distúrbios que afectam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares e angina, erupção cutânea grave e morte cardíaca súbita. Foi notificada uma diminuição ou perda súbita da audição.

Observaram-se efeitos numa espécie animal que poderão indicar disfunção da fertilidade. Estudos subsequentes no homem sugerem que este efeito é pouco provável em seres humanos, apesar de se ter verificado uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize CIALIS após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

A substância activa é o tadalafil. Cada comprimido contém 2,5 mg de tadalafil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

Revestimento da película: lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), talco.

CIALIS 2,5 mg apresenta-se em comprimidos revestidos por película amarelo-alaranjado. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 2 ^{1/2}” numa das faces.

CIALIS 2,5 mg está disponível em caixas de blisters contendo 28 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V , Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

България

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

Č

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

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

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

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: 372 6441100

Ελλάδα

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

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

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

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

Icepharm hf.
Simi: + 354 540 8000

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: 371 7364000

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

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

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

Eli Lilly farmaceutvska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

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

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

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

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

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

tadalafil

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

1. O que é CIALIS e para que é utilizado
2. Antes de tomar CIALIS
3. Como tomar CIALIS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CIALIS
6. Outras informações

CIALIS é um tratamento para homens com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue ter ou manter o pénis duro e erecto para permitir a actividade sexual.

CIALIS pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual CIALIS funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. CIALIS não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que CIALIS não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em acções preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tadalafil ou a qualquer outro componente de CIALIS.
- Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). CIALIS tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- Se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco.
- Se teve recentemente um acidente vascular cerebral.
-
- Se tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
-

- Se alguma vez teve perda de visão devida a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita algumas vezes como “acidente vascular ocular”.

Tenha consciência de que a actividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Abaixo estão indicadas as razões pelas quais CIALIS pode não ser apropriado para si. Se alguma se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar o medicamento:

- Se tem uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos), mieloma múltiplo (cancro da medula), leucemia (cancro das células sanguíneas) ou alguma malformação do pénis.
- Se tem um problema grave de fígado
- Se tem um problema grave de rins

Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar CIALIS e contacte imediatamente o seu médico.

CIALIS não se destina a ser utilizado por mulheres ou por adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, dado que estes podem interagir.

Isto é particularmente importante se estiver a ser tratado com nitratos, pois não deve tomar CIALIS se estiver a tomar estes medicamentos.

Um tipo de medicamentos chamados bloqueadores alfa são algumas vezes utilizados no tratamento da tensão arterial alta e próstata aumentada. Informe o seu médico se estiver a fazer tratamento para alguma destas doenças ou se está a tomar outros medicamentos para a tensão arterial elevada.

Se estiver a tomar medicamentos que podem inibir um enzima denominado CYP3A4 (por exemplo cetoconazol ou inibidores da protease para o tratamento do HIV) a frequência dos efeitos secundários pode aumentar.

Não tome CIALIS com outros medicamentos se o seu médico disser que não o pode fazer.

Não deve utilizar CIALIS com quaisquer outros tratamentos para a disfunção erétil.

Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3.

Alguns homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos medicamentos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

CIALIS contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Tomar CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A posologia uma vez por dia de CIALIS pode ser útil aos homens que esperam ter actividade sexual duas ou mais vezes por semana. A dose recomendada é um comprimido de 5 mg tomado uma vez por dia, aproximadamente à mesma hora do dia. O seu médico pode ajustar a dose para 2,5 mg com base na sua resposta a CIALIS. Os comprimidos de CIALIS são para administração oral. Engula o comprimido inteiro com um pouco de água. Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos.

Quando tomado uma vez por dia CIALIS permitir-lhe-á, quando estimulado sexualmente, obter uma erecção, em qualquer altura, durante as 24 horas do dia. É importante notar que CIALIS não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em actividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção. Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar CIALIS, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08% ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia.

Consulte o seu médico.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como todos os medicamentos, CIALIS pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Neste folheto, quando um efeito secundário é descrito como “muito frequente” quer dizer que foi notificado em pelo menos 1 em 10 doentes que tomam o medicamento. Quando um efeito secundário é descrito como “frequente”, quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 100 doentes, mas em menos de 1 em cada 10 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “pouco frequente” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 1.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 100 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “raro” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 10.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 1.000 doentes.

Efeitos secundários muito frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS foram dores de cabeça e indigestão.

Efeitos secundários frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS incluem dores nas costas, dores nos músculos, rubor facial, congestão nasal, tonturas, sensação de batimentos cardíacos muito fortes, dor abdominal e refluxo.

Efeitos secundários pouco frequentes são reacções alérgicas, incluindo erupção cutânea e urticária, visão turva, edema palpebral, olho vermelho, dor ocular, aumento da sudação, hemorragias nasais, batimentos cardíacos rápidos, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa e dores no peito. No caso

das dores no peito ocorrerem durante a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Efeitos secundários raros em doentes a tomar CIALIS incluem desmaios, enxaqueca e edema facial.

Em casos raros é possível que possa ocorrer uma erecção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar CIALIS. Se tiver uma erecção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular, também foram notificados raramente em homens a tomar CIALIS. A maioria destes homens, mas não todos, tinham problemas conhecidos de coração, antes de tomarem este medicamento. Não é possível determinar se estes acontecimentos estiveram directamente relacionados com CIALIS.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Para além destes, foram notificados outros efeitos secundários em homens a tomar CIALIS que não foram observados em ensaios clínicos e desconhece-se a sua incidência. Estes incluem convulsões e perda de memória passageira, alguns distúrbios que afectam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares e angina, erupção cutânea grave e morte cardíaca súbita. Foi notificada uma diminuição ou perda súbita da audição.

Observaram-se efeitos numa espécie animal que poderão indicar disfunção da fertilidade. Estudos subsequentes no homem sugerem que este efeito é pouco provável em seres humanos, apesar de se ter verificado uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize CIALIS após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

A substância activa é o tadalafil. Cada comprimido contém 5 mg de tadalafil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

Revestimento da película: lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), talco.

CIALIS 5 mg apresenta-se em comprimidos revestidos por película amarelo-claro. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 5” numa das faces.

CIALIS 5 mg está disponível em caixas de blisters contendo 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V , Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

България

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

Č

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

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

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

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: 372 6441100

Ελλάδα

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

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

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

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

Icepharm hf.
Simi: + 354 540 8000

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: 371 7364000

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

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

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

Eli Lilly farmaceutvska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

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

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

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

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

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

tadalafil

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

1. O que é CIALIS e para que é utilizado
2. Antes de tomar CIALIS
3. Como tomar CIALIS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CIALIS
6. Outras informações

CIALIS é um tratamento para homens com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue obter ou manter o pénis duro e erecto para permitir a actividade sexual.

CIALIS pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual CIALIS funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o afluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. CIALIS não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que CIALIS não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em acções preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tadalafil ou a qualquer outro componente de CIALIS.
- Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). CIALIS tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- Se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco.
- Se teve recentemente um acidente vascular cerebral.
-
- Se tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
-

- Se alguma vez teve perda de visão devida a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita algumas vezes como “acidente vascular ocular”.

Tenha consciência de que a actividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Abaixo estão indicadas as razões pelas quais CIALIS pode não ser apropriado para si. Se alguma se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar o medicamento:

- Se tem uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos), mieloma múltiplo (cancro da medula), leucemia (cancro das células sanguíneas) ou alguma malformação do pénis.
- Se tem um problema grave de fígado.
- Se tem um problema grave de rins

Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar CIALIS e contacte imediatamente o seu médico.

CIALIS não se destina a ser utilizado por mulheres ou por adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, dado que estes podem interagir. Isto é particularmente importante se estiver a ser tratado com nitratos, pois não deve tomar CIALIS se estiver a tomar estes medicamentos.

Um tipo de medicamentos chamados bloqueadores alfa são algumas vezes utilizados no tratamento da tensão arterial alta e próstata aumentada. Informe o seu médico se estiver a fazer tratamento para alguma destas doenças ou se está a tomar outros medicamentos para a tensão arterial elevada.

Se estiver a tomar medicamentos que podem inibir um enzima denominado CYP3A4 (por exemplo cetoconazol ou inibidores da protease para o tratamento do HIV) a frequência dos efeitos secundários pode aumentar.

Não tome CIALIS com outros medicamentos se o seu médico disser que não o pode fazer.

Não deve utilizar CIALIS com quaisquer outros tratamentos para a disfunção erétil.

Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos
Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3.

Alguns homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos medicamentos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

CIALIS contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Tomar CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é um comprimido de 10 mg antes da actividade sexual. Se o efeito desta dose for demasiado fraco, o seu médico pode aumentá-la para 20 mg. Os comprimidos de CIALIS são para administração oral. Engula o comprimido com um pouco de água. Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos.

Você pode tomar um comprimido de CIALIS pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual. CIALIS pode continuar a ser eficaz até 36 horas após tomar o comprimido. É importante notar que CIALIS não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em actividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção. Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar CIALIS, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08% ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. CIALIS 10 mg e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista e não é recomendada uma utilização diária contínua.

Consulte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como todos os medicamentos, CIALIS pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Neste folheto, quando um efeito secundário é descrito como “muito frequente” quer dizer que foi notificado em pelo menos 1 em 10 doentes que tomam o medicamento. Quando um efeito secundário é descrito como “frequente”, quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 100 doentes, mas em menos de 1 em cada 10 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “pouco frequente” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 1.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 100 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “raro” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 10.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 1.000 doentes.

Efeitos secundários muito frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS foram, dor de cabeça e indigestão.

Efeitos secundários frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS incluem dores nas costas, dores nos músculos, rubor facial, congestão nasal, tonturas, sensação de batimentos cardíacos muito fortes, dor abdominal e refluxo.

Efeitos secundários pouco frequentes são reacções alérgicas, incluindo erupção cutânea e urticária, visão turva, edema palpebral, olho vermelho, dor ocular, aumento da sudação, hemorragias nasais, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa e dores no peito. No caso das dores no peito ocorrerem durante a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Efeitos secundários raros em doentes a tomar CIALIS incluem desmaios, enxaqueca e edema facial.

Em casos raros é possível que possa ocorrer uma erecção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar CIALIS. Se tiver uma erecção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular, também foram notificados raramente em homens a tomar CIALIS. A maioria destes homens, mas não todos, tiveram problemas conhecidos de coração, antes de tomarem este medicamento. Não é possível determinar se estes acontecimentos estiveram directamente relacionados com CIALIS.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Para além destes, foram notificados outros efeitos secundários em homens a tomar CIALIS que não foram observados em ensaios clínicos e desconhece-se a sua incidência. Estes incluem convulsões e perda de memória passageira, alguns distúrbios que afectam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares e angina, erupção cutânea grave e morte cardíaca súbita. Foi notificada uma diminuição ou perda súbita da audição.

Observaram-se efeitos numa espécie animal que poderão indicar diminuição da fertilidade. Estudos subsequentes no homem sugerem que este efeito é pouco provável em seres humanos, apesar de se ter verificado uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize CIALIS após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente

A substância activa é tadalafil. Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

Revestimento da película: lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), talco.

CIALIS 10 mg apresenta-se em comprimidos revestidos por película de cor amarela claro. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 10” numa das faces.

CIALIS 10 mg está disponível em caixas de blisters contendo 4 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

България

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

Č

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

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

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

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: 372 6441100

Ελλάδα

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

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

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

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

Icepharm hf.
Simi: + 354 540 8000

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: 371 7364000

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

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

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

Eli Lilly Norge A.S.

Eli Lilly Ges.m.b.H.

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

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

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

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

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

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

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

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

tadalafil

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

1. O que é CIALIS e para que é utilizado
2. Antes de tomar CIALIS
3. Como tomar CIALIS
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar CIALIS
6. Outras informações

CIALIS é um tratamento para homens com disfunção erétil. Isto é, quando um homem não consegue obter ou manter o pénis duro e erecto para permitir a actividade sexual.

CIALIS pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Após estimulação sexual CIALIS funciona ajudando o relaxamento dos vasos sanguíneos no pénis, permitindo o fluxo de sangue ao seu pénis. O resultado disto é a melhoria da função erétil. CIALIS não o ajudará se você não sofrer de disfunção erétil.

É importante notar que CIALIS não funciona se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa terão que se envolver em acções preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao tadalafil ou a qualquer outro componente de CIALIS.
- Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato orgânico ou dadores de óxido nítrico, tal como o nitrito de amilo. Este é um grupo de medicamentos (“nitratos”) utilizados no tratamento da angina de peito (“dor no peito”). CIALIS tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- Se tiver doença grave do coração ou teve recentemente um ataque cardíaco.
- Se teve recentemente um acidente vascular cerebral.
- Se tem uma tensão arterial baixa ou uma tensão arterial descontroladamente elevada.
-

- Se alguma vez teve perda de visão devida a neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica (NAION), uma doença descrita algumas vezes como “acidente vascular ocular”.

Tenha consciência de que a actividade sexual acarreta um possível risco aos doentes com doenças de coração, porque provoca um esforço extra no seu coração. Se tiver um problema de coração informe o seu médico.

Abaixo estão indicadas as razões pelas quais CIALIS pode não ser apropriado para si. Se alguma se aplicar a si, fale com o seu médico antes de tomar o medicamento

- Se tem uma anemia de células falciformes (uma anomalia nos glóbulos vermelhos), mieloma múltiplo (cancro da medula), leucemia (cancro das células sanguíneas) ou alguma malformação do pénis.
- Se tem um problema grave de fígado.
- Se tem um problema grave de rins

Desconhece-se se CIALIS é eficaz em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

Se teve diminuição ou perda de visão súbita, pare de tomar CIALIS e contacte imediatamente o seu médico.

CIALIS não se destina a ser utilizado por mulheres ou por adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Informe sempre o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, dado que estes podem interagir.

Isto é particularmente importante se estiver a ser tratado com nitratos, pois não deve tomar CIALIS se estiver a tomar estes medicamentos.

Um tipo de medicamentos chamados bloqueadores alfa são algumas vezes utilizados no tratamento da tensão arterial alta e próstata aumentada. Informe o seu médico se estiver a fazer tratamento para alguma destas doenças ou se está a tomar outros medicamentos para a tensão arterial elevada.

Se estiver a tomar medicamentos que podem inibir um enzima denominado CYP3A4 (por exemplo cetoconazol ou inibidores da protease para o tratamento do HIV) a frequência dos efeitos secundários pode aumentar.

Não tome CIALIS com outros medicamentos se o seu médico disser que não o pode fazer.

Não deve utilizar CIALIS com quaisquer outros tratamentos para a disfunção erétil.

Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos

Informação sobre o efeito do álcool está na secção 3.

Alguns homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos comunicaram ter tido tonturas. Verifique cuidadosamente como reage aos medicamentos antes de conduzir ou utilizar máquinas.

CIALIS contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Tomar CIALIS sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual é um comprimido de 10 mg antes da actividade sexual. Se o efeito desta dose for demasiado fraco, o seu médico pode aumentá-la para 20 mg. Os comprimidos de CIALIS são para administração oral. Engula o comprimido com um pouco de água. Pode tomar CIALIS com ou sem alimentos.

Você pode tomar um comprimido de CIALIS pelo menos, 30 minutos antes da actividade sexual. CIALIS pode continuar a ser eficaz até 36 horas após tomar o comprimido. É importante notar que CIALIS não faz efeito se não houver estimulação sexual. Você e a outra pessoa necessitarão de se envolver em actividades preliminares, tal como teria que o fazer mesmo que não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

Beber álcool pode afectar a sua capacidade de conseguir ter uma erecção. Beber álcool pode baixar temporariamente a sua tensão arterial. Se tiver tomado ou estiver a planear tomar CIALIS, evite o excesso de bebida (nível de álcool no sangue de 0,08% ou superior), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. CIALIS 10 mg e 20 mg destina-se a ser utilizado antes da actividade sexual prevista e não é recomendada uma utilização diária contínua.

Consulte o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Como todos os medicamentos, CIALIS pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Neste folheto, quando um efeito secundário é descrito como “muito frequente” quer dizer que foi notificado em pelo menos 1 em 10 doentes que tomam o medicamento. Quando um efeito secundário é descrito como “frequente”, quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 100 doentes, mas em menos de 1 em cada 10 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “pouco frequente” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 1.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 100 doentes. Quando um efeito secundário é descrito como “raro” quer dizer que foi notificado em mais do que 1 em cada 10.000 doentes, mas em menos de 1 em cada 1.000 doentes.

Efeitos secundários muito frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS foram, dor de cabeça e indigestão.

Efeitos secundários frequentemente notificados por doentes a tomar CIALIS foram, dores nas costas, dores nos músculos, rubor facial, congestão nasal, tonturas, sensação de batimentos cardíacos muito fortes, dor abdominal e refluxo.

Efeitos secundários pouco frequentes são reacções alérgicas, incluindo erupção cutânea e urticária, visão turva, edema palpebral, olho vermelho, dor ocular, aumento da sudação, hemorragias nasais, ritmo cardíaco rápido, tensão arterial elevada, tensão arterial baixa e dores no peito. No caso das dores no peito ocorrerem durante a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Efeitos secundários raros em doentes a tomar CIALIS incluem desmaios, enxaqueca e edema facial.

Em casos raros é possível que possa ocorrer uma erecção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar CIALIS. Se tiver uma erecção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.

Ataque cardíaco e acidente cerebrovascular e batimentos cardíacos irregulares, também foram notificados raramente em homens a tomar CIALIS. A maioria destes homens, mas não todos, tiveram problemas conhecidos de coração, antes de tomarem este medicamento. Não é possível determinar se estes acontecimentos estiveram directamente relacionados com CIALIS.

Foi notificada raramente perda ou diminuição parcial, súbita, temporária ou permanente de visão num ou em ambos os olhos.

Para além destes, foram notificados outros efeitos secundários em homens a tomar CIALIS que não foram observados em ensaios clínicos e desconhece-se a sua incidência. Estes incluem convulsões e perda de memória passageira, alguns distúrbios que afectam o fluxo sanguíneo da vista, batimentos cardíacos irregulares e angina, erupção cutânea grave e morte cardíaca súbita. Foi notificada uma diminuição ou perda súbita da audição.

Observaram-se efeitos numa espécie animal que poderão indicar diminuição da fertilidade. Estudos subsequentes no homem sugerem que este efeito é pouco provável em seres humanos, apesar de se ter verificado uma diminuição da concentração de esperma em alguns homens.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize CIALIS após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

A substância activa é tadalafil. Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.

Os outros ingredientes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.

Revestimento da película: lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), talco.

CIALIS 20 mg apresenta-se em comprimidos revestidos por película de cor amarela claro. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 20” numa das faces.

CIALIS 20 mg está disponível em caixas de blisters contendo 2, 4, 8 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V , Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

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

България

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

Č

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

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

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

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: 372 6441100

Ελλάδα

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

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

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

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

Icepharm hf.
Simi: + 354 540 8000

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: 371 7364000

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

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

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

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

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

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

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>