

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CIALIS 10 mg comprimidos revestidos por película**

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

Excipientes, ver 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Os comprimidos de 10 mg são amarelos claros, em forma de amêndoa, marcados com “C10” numa das faces.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da disfunção erétil.

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

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Para administração oral.

#### **Utilização em homens adultos**

A dose de CIALIS recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Nos doentes nos quais o tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado de 30 minutos a 12 horas antes da actividade sexual. A eficácia do tadalafil pode persistir até 24 horas após a dose.

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

O uso diário prolongado é fortemente desencorajado, dado que a segurança a longo prazo após uma dose diária por tempo prolongado, não foi estabelecida. Ver a secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, último parágrafo.

#### **Utilização em homens idosos**

Não é necessário qualquer ajuste de dosagem em doentes idosos.

#### **Utilização em homens com insuficiência renal**

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com insuficiência renal. (Ver as secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

#### **Utilização em homens com insuficiência hepática**

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com insuficiência hepática. (Ver as secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

### **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.**

### **4.3 Contra-indicações**

Em ensaios clínicos, o 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.

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não devem 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 não deve ser usado em doentes com hipersensibilidade ao tadalafil ou a qualquer dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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. O tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Durante ensaios clínicos com CIALIS ocorreram efeitos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral e acidentes isquémicos transitórios. Além disso foram também raramente observados em ensaios clínicos, hipertensão e hipotensão (incluindo hipotensão postural). A maioria dos doentes em que se observaram estes efeitos, apresentavam factores de risco cardiovasculares pré-existentes. No entanto, não é possível determinar com precisão se estes efeitos estão directamente relacionados com esses factores de risco.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS nos seguintes grupos; quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor:

- doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $\leq 30$  ml/min)
- doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)

Tadalafil 10 mg tem sido a dose mais elevada estudada em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina = 51 a 80 ml/min) e moderada (depuração da creatinina = 31 a 50 ml/min) e em doentes com insuficiência renal terminal a fazerem hemodiálise.

Não foi reportado priapismo nos ensaios clínicos com CIALIS. No entanto, foi reportado priapismo com outro inibidor do PDE5. 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.

CIALIS deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças que os possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia), ou em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie).

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 com lesões na medula espinhal e em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

CIALIS não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

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.

Em cães, aos quais se administrou diariamente, entre 6 a 12 meses, doses de 25 mg/kg/dia (que resultaram numa exposição, pelo menos 3 vezes superior [3,7 – 18,6], do que a observada nos seres humanos com uma dose única de 20 mg) e superior, verificou-se regressão do epitélio tubular seminífero, o qual resultou numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Resultados de dois estudos de 6 meses em voluntários, sugerem que este efeito é pouco provável nos seres humanos (ver a secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas). Os efeitos da dosagem diária a longo prazo não foram estabelecidos. Assim, a utilização diária do medicamento é fortemente desencorajada.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Muitos dos estudos de interacção foram efectuados com 10 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 outros medicamentos sobre o tadalafil***

O tadalafil é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol, aumentou a AUC do tadalafil cerca de 107%, relativamente aos valores da AUC para o tadalafil isoladamente (dose de 10 mg). Embora não tenham sido estudadas interacções específicas, alguns inibidores da protease, tais como o ritonavir e 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 o tadalafil isoladamente (dose de 10 mg). É de esperar que a administração concomitante de outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também diminuam as concentrações do tadalafil no plasma.

### ***Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos***

Em ensaios clínicos, o tadalafil (10 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).

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por formas isofórmicas do CYP450. Estudos confirmaram que o tadalafil não inibe ou induz as formas isofórmicas do CYP 450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP2C9.

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

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). O 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. O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo nas alterações da pressão arterial devido à tamsulosina, um agente bloqueador dos receptores alfa-adrenérgicos. Em doentes a receberem concomitantemente medicação anti-hipertensiva, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual é, geralmente minor 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

As concentrações de álcool (concentração média máxima no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 mg). O efeito do álcool na função cognitiva, não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg), nem o efeito do álcool na pressão arterial foi aumentado pelo tadalafil (20 mg). Além disso, não se verificaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool.

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 o 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 minor e não tivesse sido clinicamente significativo neste estudo, a co-administração destas medicações deverá ser ponderada.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos de tadalafil em mulheres grávidas.

Não foram observadas provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos ou ratinhos que receberam 1000 mg/kg/dia.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Espera-se que CIALIS tenha pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram efectuados estudos específicos para avaliar um potencial efeito. Embora a frequência dos relatos 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.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais comuns são cefaleia e dispepsia, ver os quadros abaixo.

<b>Quadro 1</b>			
Reacções Adversas muito frequentes (>1/10)			
Classe de Sistemas de Órgãos	Reacção Adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema Nervoso	Cefaleia	14,5	5,5
Gastrointestinal	Dispepsia	12,3	1,8

<b>Quadro 2</b>			
Reacções Adversas frequentes (>1/100, <1/10)			
Classe de Sistemas de Órgãos	Reacção Adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema Nervoso	Tonturas	2,3	1,8
Vascular	Afrontamentos	4,1	1,6
Respiratório, torácico e mediastínico	Congestão nasal	4,3	3,2
Musculo-esquelético e tecido conjuntivo	Dores dorso-lombares	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8

Edema das pálpebras, sensação descrita como dores nos olhos e hiperemia conjuntival são reacções adversas pouco comuns.

Os acontecimentos adversos reportados com tadalafil foram transitórios e geralmente ligeiros ou moderados.

Os dados de acontecimentos adversos reportados com tadalafil são limitados em doentes com mais de 75 anos.

## 4.9 Sobredosagem

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.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil (Código ATC G04B E)

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. O tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que o 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. O 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. O 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, o 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. O tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados dois ensaios clínicos em 571 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS. CIALIS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 24 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. Os dados recolhidos no diário do “Perfil de Relações Sexuais” (SEP) em ensaios clínicos, suportam este tempo de resposta e uma maior proporção de sucesso estatisticamente significativa, nas tentativas de relação sexual associadas ao tratamento com tadalafil comparado com placebo dentro e para além do período de intervalo de 12 a 14 horas após a administração. Nestes estudos, os doentes foram livres de escolher o intervalo de tempo entre a administração da dose e o momento das tentativas sexuais.

CIALIS administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial distólica 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 distólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca. Quando o tadalafil e certas medicações orais anti-hipertensoras (incluindo os bloqueadores dos receptores da angiotensina II) foram avaliados em estudos de interacção, o tadalafil não provocou um aumento clinicamente significativo dos efeitos anti-hipertensores destas medicações (ver secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). No entanto, deverá ser dado conselho clínico apropriado aos doentes, relativamente à possibilidade de diminuição da pressão arterial quando são tratados com medicações anti-hipertensoras. A administração de CIALIS a doentes que utilizam qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada.

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 dois estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS 10 mg e 20 mg administrado diariamente durante 6 meses. Os resultados destes estudos não demonstraram diferenças em relação ao placebo no que se refere à proporção de homens que mostraram uma diminuição de 50% ou superior na concentração de espermatozóides. Além disso, comparando com placebo, não se observaram efeitos adversos no que diz respeito à alteração na média da contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozóides em qualquer das doses. Contudo, no estudo de 10 mg de CIALIS administrado diariamente durante 6 meses, os resultados mostraram uma diminuição na concentração média de espermatozóides relativamente ao placebo. Este efeito não se observou no estudo onde a dose mais alta, 20 mg de CIALIS foi tomada diariamente durante 6 meses. Além disso não houve efeitos nas concentrações médias da testosterona, hormona luteinizante ou hormona foliculo-estimulante quer com 10 mg ou 20 mg de CIALIS em comparação com placebo. Os efeitos a longo prazo da dose diária, não foram estabelecidos. Ver também as secções 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e 5.3 Dados de segurança pré-clínica.

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 reportaram 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 erecções, comparativamente com 35% dos doentes a tomar placebo. Também os doentes com disfunção erétil 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.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **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 o 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 o tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. O 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 erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

### **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**

Num estudo de farmacologia clínica em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), a exposição ao tadalafil (AUC) foi mais elevada do que em indivíduos saudáveis, após administração de 10 mg. Noutro estudo de farmacologia clínica em indivíduos com insuficiência renal terminal a fazerem hemodiálise, a exposição ao tadalafil (AUC) após uma dose de 10 mg foi comparável à exposição em indivíduos saudáveis.

Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com disfunção renal.

#### **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.

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.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados de segurança pré-clínica não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, 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. 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 as secções 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1. Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:  
Lactose monohidratada,  
croscarmelose sódica,  
hidroxipropilcelulose,  
celulose microcristalina,  
laurilsulfato de sódio,  
estearato de magnésio.

Película de revestimento:  
Lactose monohidratada,  
hipromelose,  
triacetina,  
dióxido de titânio (E171),  
óxido de ferro amarelo (E172),  
talco.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/PVC/PE/Aclar em caixas de 4 comprimidos de 10 mg.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película**

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

Excipientes, ver 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Os comprimidos de 20 mg são amarelos, em forma de amêndoa, marcados com “C20” numa das faces.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da disfunção erétil.

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

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Para administração oral.

#### **Utilização em homens adultos**

A dose de CIALIS recomendada é de 10 mg administrada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Nos doentes nos quais o tadalafil 10 mg não produz um efeito adequado, pode tentar-se uma dose de 20 mg. Pode ser administrado de 30 minutos a 12 horas antes da actividade sexual. A eficácia do tadalafil pode persistir até 24 horas após a dose.

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

O uso diário prolongado é fortemente desencorajado, dado que a segurança a longo prazo após uma dose diária por tempo prolongado, não foi estabelecida. Ver a secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, último parágrafo.

#### **Utilização em homens idosos**

Não é necessário qualquer ajuste de dosagem em doentes idosos.

#### **Utilização em homens com insuficiência renal**

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com insuficiência renal. (Ver as secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

#### **Utilização em homens com insuficiência hepática**

A dose recomendada de CIALIS é de 10 mg, tomada antes da actividade sexual prevista, independentemente dos alimentos. Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com insuficiência hepática. (Ver as secções 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

### **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.**

## **4.3 Contra-indicações**

Em ensaios clínicos, o 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.

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo CIALIS, não devem 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 não deve ser usado em doentes com hipersensibilidade ao tadalafil ou a qualquer dos excipientes.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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. O tadalafil possui propriedades vasodilatadoras, que resultam em diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial (ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas) e como tal, potenciam o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3 Contra-indicações).

Durante ensaios clínicos com CIALIS ocorreram efeitos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, angina instável, arritmia ventricular, acidente vascular cerebral e acidentes isquémicos transitórios. Além disso foram também raramente observados em ensaios clínicos, hipertensão e hipotensão (incluindo hipotensão postural). A maioria dos doentes em que se observaram estes efeitos, apresentavam factores de risco cardiovasculares pré-existentes. No entanto, não é possível determinar com precisão se estes efeitos estão directamente relacionados com esses factores de risco.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança de CIALIS nos seguintes grupos; quando prescrito, deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação individual risco/benefício pelo médico prescriptor:

- doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $\leq 30$  ml/min)
- doentes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)

Tadalafíl 10 mg tem sido a dose mais elevada estudada em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina = 51 a 80 ml/min) e moderada (depuração da creatinina = 31 a 50 ml/min) e em doentes com insuficiência renal terminal a fazerem hemodiálise.

Não foi reportado priapismo nos ensaios clínicos com CIALIS. No entanto, foi reportado priapismo com outro inibidor do PDE5. 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.

CIALIS deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças que os possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia), ou em doentes com deformações anatómicas do pênis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie).

A avaliação da disfunção eréctil 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 com lesões na medula espinhal e em doentes que foram submetidos a cirurgia pélvica ou prostatectomia radical com ablação de nervos.

CIALIS não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

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

Em cães, aos quais se administrou diariamente, entre 6 a 12 meses, doses de 25 mg/kg/dia (que resultaram numa exposição, pelo menos 3 vezes superior [3,7 – 18,6], do que a observada nos seres humanos com uma dose única de 20 mg) e superior, verificou-se regressão do epitélio tubular seminífero, o qual resultou numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Resultados de dois estudos de 6 meses em voluntários, sugerem que este efeito é pouco provável nos seres humanos (ver a secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas). Os efeitos da dosagem diária a longo prazo não foram estabelecidos. Assim, a utilização diária do medicamento é fortemente desencorajada.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

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

##### ***Efeitos de outros medicamentos sobre o tadalafíl***

O tadalafíl é principalmente metabolizado pelo CYP3A4. Um inibidor selectivo do CYP3A4, o cetoconazol, aumentou a AUC do tadalafíl cerca de 107%, relativamente aos valores da AUC para o tadalafíl isoladamente (dose de 10 mg). Embora não tenham sido estudadas interacções específicas, alguns inibidores da protease, tais como o ritonavir e 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 tadalafíl. 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 tadalafíl. Existe assim o potencial de interacções do fármaco mediadas pela inibição dos transportadores.

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina, reduziu a AUC do tadalafíl em cerca de 88% relativamente aos valores da AUC para o tadalafíl isoladamente (dose de 10 mg). É de esperar que a administração concomitante de outros indutores do CYP3A4, tais como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, também diminuam as concentrações do tadalafíl no plasma.

### ***Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos***

Em ensaios clínicos, o tadalafil (10 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).

Não se espera que tadalafil cause inibição clinicamente significativa ou indução da depuração de fármacos metabolizados por formas isofórmicas do CYP450. Estudos confirmaram que o tadalafil não inibe ou induz as formas isofórmicas do CYP 450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 e CYP2C9.

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

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). O 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. O tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo nas alterações da pressão arterial devido à tamsulosina, um agente bloqueador dos receptores alfa-adrenérgicos. Em doentes a receberem concomitantemente medicação anti-hipertensiva, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, a qual 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

As concentrações de álcool (concentração média máxima no sangue de 0,08%) não foram afectadas pela co-administração do tadalafil (10 mg). O efeito do álcool na função cognitiva, não foi aumentado pelo tadalafil (10 mg), nem o efeito do álcool na pressão arterial foi aumentado pelo tadalafil (20 mg). Além disso, não se verificaram alterações nas concentrações do tadalafil nas 3 horas após a co-administração com álcool.

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 o 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 destas medicações deverá ser ponderada.

Não foram efectuados estudos específicos de interacção com antidiabéticos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

CIALIS não está indicado para utilização pela mulher. Não existem estudos de tadalafil em mulheres grávidas.

Não foram observadas provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos ou ratinhos que receberam 1000 mg/kg/dia.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Espera-se que CIALIS tenha pouca ou nenhuma influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não foram efectuados estudos específicos para avaliar um potencial efeito. Embora a frequência dos relatos 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.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais comuns são cefaleia e dispepsia, ver os quadros abaixo.

<b>Quadro 1</b>			
Reacções Adversas muito frequentes (>1/10)			
Classe de Sistemas de Órgãos	Reacção Adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema Nervoso	Cefaleia	14,5	5,5
Gastrointestinal	Dispepsia	12,3	1,8

<b>Quadro 2</b>			
Reacções Adversas frequentes (>1/100, <1/10)			
Classe de Sistemas de Órgãos	Reacção Adversa	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N=379
Sistema Nervoso	Tonturas	2,3	1,8
Vascular	Afrontamentos	4,1	1,6
Respiratório, torácico e mediastínico	Congestão nasal	4,3	3,2
Musculo-esquelético e tecido conjuntivo	Dores dorso-lombares	6,5	4,2
	Mialgia	5,7	1,8

Edema das pálpebras, sensação descrita como dores nos olhos e hiperemia conjuntival são reacções adversas pouco comuns.

Os acontecimentos adversos reportados com tadalafil foram transitórios e geralmente ligeiros ou moderados.

Os dados de acontecimentos adversos reportados com tadalafil são limitados em doentes com mais de 75 anos.

## 4.9 Sobredosagem

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.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na disfunção erétil (Código ATC G04B E)

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. O tadalafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* demonstraram que o 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. O 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. O 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, o 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. O tadalafil é ainda >10.000 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE7 através da PDE10.

Foram efectuados dois ensaios clínicos em 571 doentes num ambiente com características “de casa” para definir o tempo de resposta a CIALIS. CIALIS demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na função erétil e na capacidade de ter relações sexuais bem sucedidas até 24 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. Os dados recolhidos no diário do “Perfil de Relações Sexuais” (SEP) em ensaios clínicos, suportam este tempo de resposta e uma maior proporção de sucesso estatisticamente significativa, nas tentativas de relação sexual associadas ao tratamento com tadalafil comparado com placebo dentro e para além do período de intervalo de 12 a 14 horas após a administração. Nestes estudos, os doentes foram livres de escolher o intervalo de tempo entre a administração da dose e o momento das tentativas sexuais.

CIALIS administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial distólica 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 distólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca. Quando o tadalafil e certas medicações orais anti-hipertensoras (incluindo os bloqueadores dos receptores da angiotensina II) foram avaliados em estudos de interacção, o tadalafil não provocou um aumento clinicamente significativo dos efeitos anti-hipertensores destas medicações (ver secção 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção). No entanto, deverá ser dado conselho clínico apropriado aos doentes, relativamente à possibilidade de diminuição da pressão arterial quando são tratados com medicações anti-hipertensoras. A administração de CIALIS a doentes que utilizam qualquer forma de nitrato orgânico está contra-indicada.



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 dois estudos em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de CIALIS 10 mg e 20 mg administrado diariamente durante 6 meses. Os resultados destes estudos não demonstraram diferenças em relação ao placebo no que se refere à proporção de homens que mostraram uma diminuição de 50% ou superior na concentração de espermatozóides. Além disso, comparando com placebo, não se observaram efeitos adversos no que diz respeito à alteração na média da contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozóides em qualquer das doses. Contudo, no estudo de 10 mg de CIALIS administrado diariamente durante 6 meses, os resultados mostraram uma diminuição na concentração média de espermatozóides relativamente ao placebo. Este efeito não se observou no estudo onde a dose mais alta, 20 mg de CIALIS foi tomada diariamente durante 6 meses. Além disso não houve efeitos nas concentrações médias da testosterona, hormona luteinizante ou hormona foliculo-estimulante quer com 10 mg ou 20 mg de CIALIS em comparação com placebo. Os efeitos a longo prazo da dose diária, não foram estabelecidos. Ver também as secções 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e 5.3 Dados de segurança pré-clínica.

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 reportaram 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 erecções, comparativamente com 35% dos doentes a tomar placebo. Também os doentes com disfunção erétil 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.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **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 o 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 o tadalafil é 2,5 l/h e a semi-vida média é 17,5 horas em indivíduos saudáveis. O 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 erétil é similar à farmacocinética em indivíduos sem disfunção erétil.

### **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**

Num estudo de farmacologia clínica em indivíduos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min), a exposição ao tadalafil (AUC) foi mais elevada do que em indivíduos saudáveis, após administração de 10 mg. Noutro estudo de farmacologia clínica em indivíduos com insuficiência renal terminal a fazerem hemodiálise, a exposição ao tadalafil (AUC) após uma dose de 10 mg foi comparável à exposição em indivíduos saudáveis.

Não existem dados disponíveis sobre a administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com disfunção renal.

#### **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.

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.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Dados de segurança pré-clínica não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, 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. 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 as secções 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Núcleo do comprimido:  
Lactose monohidratada,  
croscarmelose sódica,  
hidroxipropilcelulose,  
celulose microcristalina,  
laurilsulfato de sódio,  
estearato de magnésio.

Película de revestimento:  
Lactose monohidratada,  
hipromelose,  
triacetina,  
dióxido de titânio (E171),  
óxido de ferro amarelo (E172),  
talco.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/PVC/PE/Aclar em caixas de 2, 4 e 8 comprimidos de 20 mg.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

**ANEXO II**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL  
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eli Lilly and Company Ltd  
Kingsclere Road  
Basingstoke  
Hampshire RG21 6XA  
RU

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

• **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da presente autorização de introdução no mercado deverá informar a Comissão Europeia sobre os planos de introdução no mercado do medicamento autorizado pela presente decisão.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 10 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 10 mg de tadalafil

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

4 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém lactose monohidratada.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



Lilly ICOS Limited  
25 New Street Square  
London  
EC4A 3LN  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém lactose monohidratada.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly ICOS Limited

25 New Street Square  
London  
EC4A 3LN  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

4 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém lactose monohidratada.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly ICOS Limited  
25 New Street Square  
London  
EC4A 3LN  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 20 mg comprimidos revestidos por película  
tadalafil

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

8 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração oral. Leia o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém lactose monohidratada.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

Val {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly ICOS Limited  
25 New Street Square  
London  
EC4A 3LN  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 10 mg  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly ICOS

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

CIALIS 20 mg  
tadalafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Lilly ICOS

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Val. {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte 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.

### **Neste folheto:**

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

### **CIALIS 10 mg comprimidos revestidos por película**

tadalafil

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

Os outros ingredientes são:

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

Revestimento da película: lactose monohidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro (E172), talco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Reino Unido.

Fabricante: Eli Lilly and Company, Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Reino Unido.

## **1. O QUE É CIALIS E PARA QUE É UTILIZADO**

CIALIS apresenta-se em comprimidos amarelos claros revestidos por película. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 10” numa das faces. Estes comprimidos estão disponíveis em caixas de blisters contendo 4 comprimidos.

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.

## **2. ANTES DE TOMAR CIALIS**

### **Não tome 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 fármacos. 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 um acidente vascular cerebral.
- Se tem uma pressão arterial baixa ou uma pressão arterial descontroladamente elevada
- Se for (hipersensível) alérgico ao tadalafil ou a qualquer outro ingrediente de CIALIS

### **Tome especial cuidado com CIALIS**

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 ou rins

### **Tomar com outros medicamentos:**

Como regra geral, informe sempre o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, mesmo aqueles que não lhe foram receitados, dado que ocasionalmente 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.

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

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Dado que foram reportadas tonturas em homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos, deve ter consciência de como reage ao CIALIS antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Informação para homens com intolerância à lactose, um dos ingredientes de CIALIS:**

CIALIS contém lactose e não deve ser tomado por doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

## **3. COMO TOMAR CIALIS**

Tomar CIALIS sempre de acordo com as instruções 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 entre 30 minutos a 12 horas antes da actividade sexual. CIALIS pode continuar a ser eficaz até 24 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 eréctil.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. O uso diário de CIALIS é fortemente desencorajado.

**Se tomar CIALIS mais do que deveria:**

Consulte o seu médico

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, CIALIS pode ter efeitos secundários. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Os efeitos secundários mais comuns são: dor de cabeça e indigestão. Os efeitos secundários menos comuns reportados são dores nas costas, dores nos músculos, congestão nasal, rubor facial e tonturas. Efeitos não frequentes são inchaço das pálpebras, dores nos olhos e hiperemia conjuntival (olhos vermelhos).

Caso tenha algum destes efeitos secundários e se estes forem problemáticos, graves ou não desaparecerem, informe o seu médico

Podem ocorrer reacções alérgicas (incluindo exantemas de pele).

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.

No caso de ocorrer dores no peito durante ou após a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Ataque cardíaco, trombose e batimentos cardíacos irregulares foram reportados 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.

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.

#### **5. CONSERVAÇÃO DE CIALIS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar na embalagem de origem

Não utilize após expirar o prazo de validade indicado na embalagem e no blister.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel.  
Tél: +32-(0) 2 548 84 84

### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
2800 Lyngby  
Tlf: +45-45 26 60 00

### **Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Saalburgstrasse 153  
D-61350 Bad Homburg  
Tel: + 49-(0) 6172 273 2222

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισιά  
Τηλ: + 30-(0) 10 629 4600

### **España**

Lilly, S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas (Madrid)  
Tel: 91 663 50 00

### **France**

Lilly France S.A.S.  
203 Bureaux de la colline,  
92213 Saint-Cloud.  
Tél.: +33-(0)1 49 11 34 34

### **Ireland**

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,  
Hyde House, 65 Adelaide Road  
Dublin 2  
Republic of Ireland  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

### **Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S  
Útibú á Íslandi, Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354 520 3400

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel.  
Tél: +32-(0) 2 548 84 84

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

### **Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

### **Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: +43-(0) 1 711 780

### **Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges 4 – Piso 3  
Arquiparque – Miraflores  
P-1495 – 131 Algés  
Tel: +351 21 4126600

### **Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

### **Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tel: +46 (08) 737 88 00

### **United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY - UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Via Gramsci 731/733  
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)  
Tel: + 39-055 42571

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

**FOLHETO INFORMATIVO**

**Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte 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.

**Neste folheto:**

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

**CIALIS 20 g comprimidos revestidos por película**

tadalafil

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

Os outros ingredientes são:

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

Revestimento da película: lactose monohidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro (E172), talco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Lilly ICOS Limited, 25 New Street Square, London, EC4A 3LN. Reino Unido.

Fabricante: Eli Lilly and Company, Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Reino Unido.

**1. O QUE É CIALIS E PARA QUE É UTILIZADO**

CIALIS apresenta-se em comprimidos amarelos revestidos por película. Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “C 20” numa das faces. Estes comprimidos estão disponíveis em caixas de blisters contendo 2, 4 ou 8 comprimidos.

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 ações preliminares, tal como teria que fazer caso não estivesse a tomar um medicamento para a disfunção erétil.

## **2. ANTES DE TOMAR CIALIS**

### **Não tome 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 fármacos. 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 um acidente vascular cerebral.
- Se tem uma pressão arterial baixa ou uma pressão arterial descontroladamente elevada
- Se for (hipersensível) alérgico ao tadalafil ou a qualquer outro ingrediente de CIALIS

### **Tome especial cuidado com CIALIS**

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 ou rins

### **Tomar com outros medicamentos:**

Como regra geral, informe sempre o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, mesmo aqueles que não lhe foram receitados, dado que ocasionalmente 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.

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

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

### **Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Dado que foram reportadas tonturas em homens que tomaram CIALIS em ensaios clínicos, deve ter consciência de como reage ao CIALIS antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Informação para homens com intolerância à lactose, um dos ingredientes de CIALIS:**

CIALIS contém lactose e não deve ser tomado por doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

## **3. COMO TOMAR CIALIS**

Tomar CIALIS sempre de acordo com as instruções 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 entre 30 minutos a 12 horas antes da actividade sexual. CIALIS pode continuar a ser eficaz até 24 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 eréctil.

NÃO deve tomar CIALIS mais do que uma vez por dia. O uso diário de CIALIS é fortemente desencorajado.

**Se tomar CIALIS mais do que deveria:**

Consulte o seu médico

#### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSIVEIS**

Como os demais medicamentos, CIALIS pode ter efeitos secundários. Estes efeitos são normalmente moderados por natureza.

Os efeitos secundários mais comuns são: dor de cabeça e indigestão. Os efeitos secundários menos comuns reportados são dores nas costas, dores nos músculos, congestão nasal, rubor facial e tonturas. Efeitos não frequentes são inchaço das pálpebras, dores nos olhos e hiperemia conjuntival (olhos vermelhos).

Caso tenha algum destes efeitos secundários e se estes forem problemáticos, graves ou não desaparecerem, informe o seu médico

Podem ocorrer reacções alérgicas (incluindo exantemas de pele).

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.

No caso de ocorrer dores no peito durante ou após a actividade sexual, NÃO deve utilizar nitratos, mas deve procurar assistência médica imediata.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Ataque cardíaco, trombose e batimentos cardíacos irregulares foram reportados 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.

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.

#### **5. CONSERVAÇÃO DE CIALIS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Conservar na embalagem de origem

Não utilize após expirar o prazo de validade indicado na embalagem e no blister.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel.  
Tél: +32-(0) 2 548 84 84

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat  
B-1000 Bruxelles, Brussel.  
Tél: +32-(0) 2 548 84 84

### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Nybrovej 110  
2800 Lyngby  
Tlf: +45-45 26 60 00

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

### **Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Saalburgstrasse 153  
D-61350 Bad Homburg  
Tel: + 49-(0) 6172 273 2222

### **Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Postboks 6090 Etterstad  
N-0601 Oslo  
Tlf: + 47 22 88 18 00

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
15<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-145 64 Κηφισιά  
Τηλ: + 30-(0) 10 629 4600

### **Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H  
Barichgasse 40-42  
A-1030 Wien  
Tel: +43-(0) 1 711 780

### **España**

Lilly, S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
E-28108 Alcobendas (Madrid)  
Tel: 91 663 50 00

### **Portugal**

Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda  
Rua Dr. António Loureiro Borges 4 – Piso 3  
Arquiparque – Miraflores  
P-1495 – 131 Algés  
Tel: +351 21 4126600

### **France**

Lilly France S.A.S.  
203 Bureaux de la colline,  
92213 Saint-Cloud.  
Tél.: +33-(0)1 49 11 34 34

### **Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
PL 16 / Box 16  
FIN-01641 Vantaa / Vanda  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

### **Ireland**

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,  
Hyde House, 65 Adelaide Road  
Dublin 2  
Republic of Ireland  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

### **Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Box 30037  
S-104 25 Stockholm  
Tel: +46 (08) 737 88 00

### **Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S  
Útibú á Íslandi, Brautarholti 28  
IS-105 Reykjavík  
Tel: + 354 520 3400

### **United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Dextra Court, Chapel Hill  
Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY - UK  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.

Via Gramsci 731/733

I-50019 Sesto Fiorentino (FI)

Tel: + 39-055 42571

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**