

FILSEX-5[®] /FILSEX-20[®]

Cápsulas

Disfunción eréctil

COMPOSICION:

Cada tableta FILSEX-20 contiene:

Tadalafil 20 mg. Excipiente cbp 1 cápsula.

Cada tableta FILSEX-5 contiene:

Tadalafil 5 mg. Excipiente cbp 1 cápsula.

FILSEX[®] con su componente activo Tadalafil es un inhibidor reversible, potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), específico del monofosfato de guanosina cíclico (GMPC).

INDICACIONES:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Farmacocinética y farmacodinamia:

Farmacodinamia.

Tadalafil es un inhibidor reversible, potente y selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (GMPC) específico de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por tadalafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPC en los cuerpos cavernosos. El resultado es una relajación del músculo liso, permitiendo la afluencia de sangre a los tejidos del pene, produciendo por lo tanto una erección. Tadalafil no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual. Los estudios *in vitro* han mostrado que tadalafil es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es un enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene, en el músculo liso vascular y visceral, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón, y cerebelo. El efecto de tadalafil sobre la PDE5 es más selectivo que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafil es 10,000 veces más selectivo por la PDE5 que por las PDE1, la PDE2, PDE4, y PDE7 enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético, y otros órganos. Tadalafil es > 10,000 veces más selectivo por la PDE5 que

por la PDE3, un enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad superior por la PDE5 que por la PDE3 es importante porque la PDE3 es un enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafil es aproximadamente 700 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y que es responsable de la fototransducción. Tadalafil es también > 9,000 veces más selectivo por la PDE5 que por las PDE8, PDE9 y PDE10 y 14 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE11. La distribución tisular y los efectos fisiológicos de la inhibición de la PDE8 a la PDE11 aún no se conocen del todo.

FILSEX® con su novedosa forma farmacéutica en cápsula blanda demostró una mejoría estadísticamente significativa de la función eréctil y de la capacidad para mantener una relación sexual satisfactoria hasta por 36 horas después de la dosificación, así como de la capacidad para alcanzar y mantener erecciones para lograr relaciones sexuales satisfactorias, en comparación con placebo, en un período tan corto como de 15 minutos después de la dosificación.

La administración de FILSEX® a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina (disminución media máxima de 1.6 / 0.8 mm de Hg, respectivamente), en la presión arterial sistólica y diastólica en posición de pie (disminución media máxima de 0.2 / 4.6 mm de Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. Se registraron efectos mayores en sujetos que recibieron nitratos en forma concomitante (ver "Contraindicaciones"). Cuando tadalafil se administró concomitantemente con antihipertensivos orales (incluyendo bloqueadores de los receptores de angiotensina II) en estudios de interacción farmacológica, tadalafil no produjo ningún aumento clínicamente significativo del efecto hipotensor de dichos medicamentos (ver "Interacciones medicamentosas y de otro género"). En un estudio para evaluar los efectos de tadalafil sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafil por la PDE6 en comparación con la PDE5. Además, no se observaron efectos sobre la agudeza visual, electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría. A lo largo de los estudios clínicos, los reportes de cambios en el color de la visión fueron muy escasos (< 0.1 %). Se ha evaluado tadalafil a dosis de 2 a 100 mg en 16 estudios clínicos en los que se incluyeron un total de 3,250 pacientes con disfunción eréctil de diferentes grados de severidad (leve, moderada, severa), etiología (incluyendo a pacientes con diabetes), edad (rango de 21 a 86 años) y raza. En los estudios principales de eficacia en población general, el 81 % de los pacientes reportó que FILSEX® mejoró sus

erecciones en comparación con 35% con placebo. Además, los pacientes con disfunción eréctil en todas las categorías de severidad reportaron mejoría de sus erecciones mientras usaron FILSEX® (86 %, 83 % y 72 % para disfunción eréctil leve, moderada y severa en comparación con 45%, 42%, y 19% con placebo, respectivamente). En los estudios principales de eficacia, el 75 % de los intentos de coito fueron exitosos en los pacientes tratados con FILSEX®, en comparación del 32% con placebo.

Farmacocinética.

Absorción. Tadalafil se absorbe rápidamente por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en un tiempo promedio de 2 horas después de la dosificación. Ni la velocidad ni el grado de absorción de tadalafil se ven influidos por la ingesta de alimentos, por lo que FILSEX® puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución. El volumen de distribución medio es de aproximadamente 63 l, lo que indica que tadalafil se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % del tadalafil en plasma se encuentra unido a proteínas. La unión a proteínas no se ve afectada por alteraciones de la función renal. Menos del 0.0005 % de la dosis administrada se detectó en el semen de voluntarios sanos.

Metabolismo. Tadalafil es principalmente metabolizado por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP). El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es al menos 13,000 veces menos selectivo que tadalafil para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones observadas.

Eliminación. La depuración promedio de tadalafil es de 2.5 l/h y su vida media es de 17.5 horas en individuos sanos. Tadalafil se excreta predominantemente en forma de metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61 % de la dosis) y en menor grado en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes Ancianos. Tadalafil mostró una reducción en la depuración en voluntarios sanos ancianos (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) superior en un 25 %, en comparación con voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 19 y 45 años. Este efecto de la edad no es clínicamente significativo y no requiere del ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal. En individuos con insuficiencia renal, incluyendo a aquellos en hemodiálisis, la exposición (AUC) a tadalafil fue mayor a la observada en sujetos sanos.

Insuficiencia hepática. La exposición a tadalafil (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Clasificación de Child-Pugh grado A y B) es comparable

con la exposición observada en individuos sanos. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clasificación de Child-Pugh grado C). Pacientes con diabetes. La exposición a tadalafil (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% menor al valor del AUC para individuos sanos. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis.

CONTRAINDICACIONES: En estudios clínicos, tadalafil ha incrementado el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, FILSEX® al igual que otros inhibidores de la PDE5, está contraindicado en pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico. No se debe administrar FILSEX® a pacientes con hipersensibilidad a tadalafil o a cualquiera de los excipientes de la cápsula. Neuropatía óptica isquémica.

PRECAUCIONES: Deberá realizarse una historia clínica con exploración física para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes potenciales antes de considerar el tratamiento farmacológico. La actividad sexual conlleva un riesgo potencial para pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Por ello, no se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo FILSEX®, en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual no está recomendada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Los pacientes que experimenten síntomas al inicio de la relación sexual deben evitar la actividad sexual posterior y deben reportar dicho evento a su médico. En los estudios clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares: pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio en los 90 días anteriores, pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual, pacientes con insuficiencia cardíaca clase 2 o mayor de acuerdo con la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) en los 6 meses anteriores, pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (presión arterial < 90/50 mm de Hg), o hipertensión no controlada, pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses anteriores. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de FILSEX® con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por ello, no se recomienda el uso de tales asociaciones. Se ha reportado priapismo con inhibidores de la PDE5 incluyendo tadalafil. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten erecciones de cuatro horas de duración o más, que acudan inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar

daños en los tejidos del pene y una pérdida permanente de la potencia. FILSEX® debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia), o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie). No existan datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Clasificación de Child-Pugh grado C). Si se prescribe FILSEX® en pacientes que están tomando bloqueadores alfa-1, como doxazosina, se debe hacer con precaución, ya que su administración simultánea puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. En un estudio de farmacología clínica de 18 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de tadalafil, no se observó hipotensión sintomática con la administración concomitante de tamsulosina, un bloqueador alfa-1A. Al igual que con otros inhibidores de la PDE5, tadalafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden ocasionar disminuciones transitorias de la presión arterial. Antes de prescribir FILSEX® los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente pudieran ser afectados adversamente por dichos efectos vasodilatadores. La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) puede causar disminución de la visión incluyendo pérdida permanente de la misma. En caso de antecedentes de disminución o pérdida súbita de la visión de uno o ambos ojos, se debe analizar el riesgo del uso del medicamento (ver Reacciones Secundarias y Adversas).

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fototoxicidad en ratas o ratones a los que se les administraron hasta 1,000 mg/Kg/día. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la dosis en la que no se observó ningún efecto fue de 30 mg/Kg/día. En ratas preñadas el AUC del fármaco libre para esta dosis fue de aproximadamente 18 veces el AUC en humanos observada con una dosis de 20 mg. El uso de FILSEX® no está indicado en mujeres.

Reacciones secundarias y adversas: Los eventos adversos reportados más frecuentemente fueron cefalea y dispepsia como se muestra a continuación:

Coloración rojiza de la piel por acción sobre el sistema cardiovascular el mismo que desaparece en poco tiempo puede presentarse en ciertos casos, dispepsia, dolor de espalda, mialgia, cefalea, mareo, congestión nasal, hiperhemia conjuntival, sensación descrita como

dolor ocular o inflamación palpebral puede presentarse en el 0,3% de pacientes.

Los eventos adversos reportados con tadalafil fueron por lo general leves o moderados, transitorios y disminuyeron conforme se continuaba la dosificación.

Datos espontáneos: En la vigilancia post-comercialización los eventos adversos que han sido reportados muy rara vez asociados temporalmente al uso de tadalafil incluyen:

Generales: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, urticaria, y edema facial, síndrome de Stevens-Johnson, y dermatitis exfoliativa. Cardiovascular y cerebrovascular: Eventos graves cardiovasculares, incluyendo infarto miocárdico, muerte súbita de origen cardíaco, accidente vascular cerebral, dolor torácico, palpitaciones, y taquicardia, han sido reportados en asociación temporal con el uso de tadalafil en la vigilancia posterior a la comercialización. La mayoría de los pacientes en quienes se reportaron estos eventos tenía factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. Sin embargo, no es posible determinar en forma definitiva si dichos eventos estuvieron asociados directamente a los factores de riesgo, a tadalafil, a la actividad sexual o a la combinación de esos u otros factores. Hipotensión (más frecuentemente reportada cuando tadalafil se administra a pacientes que ya están tomando agentes antihipertensivos, hipertensión, y síncope. Gastrointestinal: Dolor abdominal y reflujo gastroesofágico. Piel y tejidos subcutáneos: Hiperhidrosis (sudoración) Urogenital: Priapismo y erección prolongada. Sistema Nervioso. Migraña. Sistema Respiratorio. Epistaxis. Sentidos especiales: Visión borrosa, oclusión de la vena retiniana, defecto del campo visual. Se ha reportado muy rara vez una asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5, de neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), que causa disminución de la visión permanente o transitoria. La mayoría de los individuos afectados han tenido las siguientes características: edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia, o tabaquismo. Sin embargo; actualmente no es posible determinar si la NAION está relacionada directamente con el uso de los inhibidores de fosfodiesterasa 5 o con otros factores. Los médicos deben advertir a los pacientes suspender cualquiera de estos medicamentos y buscar atención médica en caso de ocurrir disminución repentina de la visión de uno o ambos ojos. También deben de informar a los pacientes que los individuos que ya han tenido un cuadro previo de NAION tienen un mayor riesgo.

Interacciones medicamentosas y de otro género: No se espera

que tadalafil produzca una inhibición o inducción clínicamente significativa de la depuración de medicamentos metabolizados por las isoformas del citocromo CYP450. Los estudios han confirmado que tadalafil no inhibe o induce las isoformas del citocromo CYP450, incluyendo CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1. *Ketoconazol*. Tadalafil se metaboliza principalmente por la vía del citocromo CYP3A4. El ketoconazol, un inhibidor selectivo del citocromo CYP3A4, a dosis de 400 mg diarios, incrementó la exposición (AUC) a tadalafil después de una dosis única en un 312 % y la concentración máxima (C_{max}) en 22%, y el ketoconazol a dosis de 200 mg diarios, incrementó la exposición (AUC) a tadalafil después de una dosis única en un 107 % y la C_{max} en 15%, con relación a los valores del AUC y la C_{max} de tadalafil sólo.

Ritonavir. Ritonavir (200 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP3A4, 2C9, 2C19, y 2D6, incrementó la exposición (AUC) a tadalafil después de una dosis única en 124% sin cambio en la C_{max} . Aunque no se han estudiado las interacciones específicas, otros inhibidores de proteasa HIV, como saquinavir, y otros inhibidores del CYP3A4, como eritromicina, e itraconazol, pudieran incrementar la exposición a tadalafil.

Rifampicina. Rifampicina, un inductor selectivo del citocromo CYP3A4, a dosis de 600 mg diarios, disminuyó el AUC de tadalafil después de una dosis única en 88 % y la C_{max} en 46%, con relación a los valores del AUC y la C_{max} de tadalafil sólo. Es de esperarse que la administración concomitante de otros inductores del CYP3A4 como fenobarbital, fenitoína y carbamacepina disminuya también las concentraciones plasmáticas de tadalafil.

Antiácidos. La administración simultánea de antiácidos (hidróxido de magnesio / hidróxido de aluminio) y tadalafil disminuyó la velocidad de absorción aparente de tadalafil, sin alterar la exposición (AUC) a tadalafil.

Nizatidina. El aumento del pH gástrico después de la administración de nizatidina, un antagonista de receptores H_2 , no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de tadalafil.

Nitratos. En estudios clínicos, tadalafil, al igual que cualquier otro inhibidor de la PDE5, ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Por ello, está contraindicada la administración de FILSEX[®] a pacientes que están tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver "Contraindicaciones").

Medicamentos Antihipertensivos. Tadalafil tiene propiedades vasodilatadores y puede incrementar los efectos hipotensores de los agentes antihipertensivos. En forma adicional, en pacientes que tomaban múltiples agentes antihipertensivos y cuya hipertensión no

estaba bien controlada, se observaron reducciones mayores de la presión arterial. Estas reducciones no se asociaron con síntomas de hipotensión en la gran mayoría de los pacientes. Se deben de proporcionar recomendaciones clínicas apropiadas a los pacientes cuando se traten con medicamentos antihipertensivos y FILSEX®

Bloqueadores Alfa-adrenérgicos. No se observaron disminuciones significativas de la presión arterial cuando se administró tadalafil a pacientes que tomaban el bloqueador selectivo alfa-1A-adrenérgico tamsulosina. Cuando se administró FILSEX® a individuos sanos que tomaron el bloqueador alfa-1-adrenérgico doxazosina (8 mg diarios), hubo un incremento de los efectos hipotensores de doxazosina. El número de pacientes con disminuciones de la presión arterial de pie, con potencial clínico significativo, fue mayor con la combinación. Algunos pacientes experimentaron mareo. No hubo casos de síncope. Dosis menores de doxazosina no se han estudiado. *Warfarina.* Tadalafil no tuvo un efecto clínico significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del citocromo CYP2C9), ni afectó los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina. *Aspirina.* Tadalafil no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico. *Teofilina.* Tadalafil no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética o la farmacodinamia de la teofilina, sustrato del citocromo CYP1A2.

Alcohol. Tadalafil no afectó las concentraciones de alcohol y el alcohol no afectó las concentraciones de tadalafil. A dosis altas de alcohol (0.7 g/kg) la adición de tadalafil no indujo disminuciones estadísticamente significativas de la presión arterial media. En algunos individuos, se observó hipotensión ortostática y mareo. Cuando tadalafil se administró con dosis menores de alcohol (0.6 g/kg) no se observó hipotensión y el mareo se presentó con frecuencia similar a lo observado con alcohol sólo.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: En los estudios clínicos no hubo anomalías de laboratorio clínico atribuibles a la administración de FILSEX®

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: FILSEX® no fue carcinogénico a ratas o ratones cuando se administró hasta por 24 meses. No fue mutagénico o genotóxico en los ensayos *in vitro* de células bacterianas y células de mamífero, en los ensayos de linfocitos humanos *in vitro* y en los ensayos *in vivo* de micronúcleos en ratas. No se produjo disfunción en la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafil durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/Kg/día y mayores, se produjeron alteraciones en el epitelio de los tubos seminíferos que

resultó en una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Además, no hubo efectos adversos sobre la concentración promedio de hormonas reproductoras, testosterona, hormona luteinizante ni hormona folículo-estimulante con 10 o 20 mg de tadalafil en comparación con placebo.

Dosis y vía de administración: La vía de administración es por vía oral. La dosis recomendada de FILSEX[®] es de 20 mg antes de la actividad sexual. Puede tomarse entre 30 minutos y hasta 36 horas antes de la actividad sexual. La dosis máxima recomendada es de 20 mg una vez al día. FILSEX[®] ha demostrado ser efectivo desde los 15 minutos después de la dosis y hasta por 36 horas. Para que FILSEX[®] sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. FILSEX[®] puede tomarse independientemente de las comidas. Los pacientes pueden iniciar la actividad sexual en diferentes momentos después de la administración para determinar su ventana de respuesta óptima. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos, en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, ni en pacientes diabéticos. En pacientes con depuración de creatinina 50 ml / min. FILSEX[®] debe prescribirse con precaución. FILSEX[®] no está indicado en personas menores de 18 años de edad.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes. Los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas. En caso de sobredosificación, se deben tomar las medidas habituales de soporte. La hemodiálisis contribuye en forma mínima a la eliminación de tadalafil.

ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30⁰C y en lugar seco.

Leyendas de protección: Su venta requiere receta médica. Consérvese en su envase original. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos.

PRESENTACIONES:

Caja con 2 cápsulas de 20 mg.

Caja con 30 cápsulas de 5 mg.

Elaborado por FARBIOPHARMA. Teléfono 2794004 Quito, Ecuador.