

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

## INDICACIONES

**SILDENAFILO Comprimidos recubiertos** está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil, entendiéndose por tal la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria. Para que Sildenafil sea efectivo, es necesaria la estimulación sexual.

**Código ATC:** G04BE03

## COMPOSICIÓN:

**SILDENAFILO comprimidos recubiertos 50 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil (como citrato) 50 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona, Croscarmelosa sódica, Talco purificado, Estearato de magnesio, ~~Hipromellose~~ **Hipromelosa** (15cps), Propilen glicol, **alcohol polivinil, colorante FD&C azul N° 2 (indigotina), dióxido de titanio, macrogol, C.S.**

**SILDENAFILO comprimidos recubiertos 100 mg**

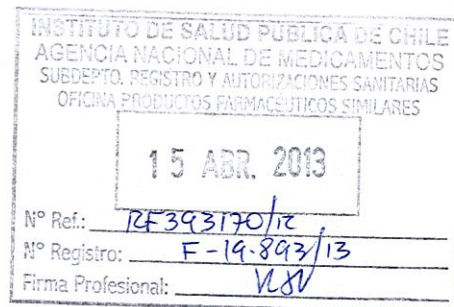
Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil (como citrato) 100 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina, Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Povidona, Croscarmelosa sódica, Talco purificado, Estearato de magnesio, ~~Hipromellose~~ **Hipromelosa** (15cps), Propilen glicol, **alcohol polivinil, colorante FD&C azul N° 2 (indigotina), dióxido de titanio, macrogol, C.S.**

## MECANISMO DE ACCIÓN:

El mecanismo de acción fisiológico involucra la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO activa la enzima guanilato ciclasa, la cual eleva los niveles de GMPc, produciendo relajación de la musculatura lisa del cuerpo cavernoso, permitiendo la afluencia de sangre. Sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero incrementa el efecto del NO, inhibiendo la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación de GMPc en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición selectiva de PDE5 por Sildenafil produce un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso, resultando en una relajación del músculo liso con la consecuente afluencia de sangre al cuerpo cavernoso. Sildenafil a dosis recomendadas no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.



FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

**CARACTERÍSTICAS FARMACINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE SILDENAFIL:**

**Absorción:** Sildenafil se absorbe rápida y completamente después de una administración oral. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) postdosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Cuando Sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye.

**Distribución:** El volumen medio de distribución en estado de equilibrio para Sildenafil es de 105 litros, indicando una distribución tisular del fármaco. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetilo se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%, aproximadamente. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

**Metabolismo:** Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para Sildenafil.

**Eliminación:** El clearance total de Sildenafil es de 41 L/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o IV, Sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

**Farmacocinética en grupos especiales de pacientes: ancianos:** Sildenafil mostró un clearance para las concentraciones plasmáticas de Sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración plasmática de Sildenafil libre fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

**Insuficiencia renal:** En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina = 30-80 mL/min), no se alteró la farmacocinética de Sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El área bajo la curva (AUC) y  $C_{Plasmática\ máx}$  promedios del metabolito N-desmetilo aumentaron el 126% y el 73% respectivamente, en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (Clearance de creatinina <30 mL/min), se redujo el clearance de Sildenafil, con un aumento del AUC y  $C_{máx}$  del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores AUC y  $C_{máx}$  para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 79% y 200%, respectivamente.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

**Insuficiencia hepática:** En voluntarios con cirrosis hepática leve a moderada (Child-A y B), el clearance de Sildenafil se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y  $C_{máx}$  (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de Sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

**Dosificación:**

Administración por vía oral.

**Uso en adultos:** la dosis recomendada es de 50mg tomados ~~a demanda~~, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerancia, la dosis se puede aumentar a 100mg o disminuir a 25mg. La dosis máxima recomendada es de 100mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de 1 vez al día. Si se toma Sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas.

**Uso en ancianos:** En virtud de que el clearance de Sildenafil se reduce en pacientes ancianos, se debería utilizar una primera dosis de 25mg. En base a la eficacia y tolerancia, se puede incrementar la dosis a 50mg y 100mg.

**Uso en niños:** No está indicado en personas menores de 18 años de edad.

**Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:** a excepción de ritonavir, cuya administración concomitante con Sildenafil no se aconseja, una dosis inicial de 25mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4

**Reacciones adversas:**

Se ha informado de las siguientes reacciones adversas (con una incidencia >1%) relacionadas con el tratamiento, en pacientes que siguieron el régimen de dosis recomendado en los ensayos clínicos.

**Cardiovasculares:** cefalea (12,8%), enrojecimiento (10,4%), mareo (1,2%).

**Digestivas:** dispepsia (4,6%). **Respiratorias:** congestión nasal (1,1%).

**Sensoriales:** trastornos visuales (1,9%; leves y transitorios, predominantemente percepción anormal de los colores y también aumento de la percepción de la luz o visión borrosa).

En estudios a dosis fijas, la dispepsia (12%) y los trastornos visuales (11%) fueron más frecuentes con 100mg que con dosis menores. Adicionalmente, se informó de dolores musculares cuando se administró Sildenafil con más frecuencia que el régimen de dosis recomendado.

Las reacciones adversas fueron de naturaleza leve a moderada y su incidencia y gravedad aumentó con la dosis.

En el seguimiento postcomercialización se ha notificado las siguientes reacciones adversas:

**Sistémicas:** reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupciones cutáneas).

**Cardiovasculares:** se ha informado, en la asociación temporal con el uso de Sildenafil, durante el seguimiento postcomercialización de acontecimientos

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, síndrome intermedio de angina de pecho, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión, hipotensión, síncope y taquicardia. Se han recibido notificaciones espontáneas infrecuentes de casos de hipotensión tras el uso de Sildenafil en combinación con alfabloqueantes.

**Urogenitales:** erección prolongada y/o priapismo.

**Sensoriales:** *trastornos oculares:* dolor ocular y enrojecimiento ocular/derrame ocular.

**Precauciones y advertencias:**

Deberá determinarse antes de iniciar el tratamiento de la disfunción eréctil el estado cardiovascular del paciente. No se aconseja la combinación de Sildenafil con otros fármacos destinados al tratamiento de la disfunción sexual en sujetos con deformidades anatómicas penianas (fibrosis cavernosa, calcificación, angulación) o patologías que predisponen al priapismo (leucemias, mielomas, anemia de células falciformes). No se conoce la influencia que pueda tener el fármaco en pacientes con retinitis pigmentaria hereditaria, patologías hemorrágicas, enfermedad ulcerosa gastroduodenal, y es por ello que se debe administrar con precaución en estos pacientes. El fármaco no ofrece protección contra el sida y las enfermedades de transmisión sexual, por lo que se deberán guardar los recaudos recomendados en estas situaciones.

No se recomienda el uso conjunto de este producto con otros tratamientos medicamentosos para la impotencia. *El tratamiento debe realizarse con supervisión médica estrecha en pacientes que presentan alguna de las siguientes enfermedades:* alteraciones cardiovasculares, retinitis pigmentosa, úlcera estomacal, cualquier enfermedad o deformación del pene y en aquellos pacientes con predisposición al priapismo (erección prolongada y dolorosa del pene que ocurre en ausencia de excitación o deseo sexual)”

**Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdidas de la visión repentinas, atribuidos a neuropatía óptica isquémica no arterítica (NAION), condición en que el flujo sanguíneo al nervio óptico es bloqueado. Hasta el momento, no es posible determinar si los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 son la causa de la pérdida de la visión o si este problema se debe a factores predisponentes del paciente, como problemas ópticos de tipo anatómico, edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedades coronarias, hiperlipidemia o tabaquismo, o una combinación de ambos.**

**Se debe advertir a aquellos pacientes que ya han experimentado un episodio de NAION en un ojo que tienen riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además, se debe instruir a los pacientes de solicitar**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

**atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o en ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica no arterítica y que puede ser permanente.**

**Interacciones:****Efectos de otros fármacos sobre Sildenafil:**

**Estudios in vitro:** el metabolismo de Sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P-450 (CYP), isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de Sildenafil.

**Estudios in vivo:** el análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos mostró que se produjo una reducción del clearance de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando Sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25mg. La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P-450, en el estado de equilibrio (500mg 2 veces al día) junto con Sildenafil (dosis única de 100mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la  $C_{\text{máx}}$  de Sildenafil y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de Sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de Sildenafil eran todavía de aproximadamente de 200ng/mL, en comparación con los aproximadamente 5ng/mL cuando se administra sólo Sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P-450. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante de Sildenafil con ritonavir y en ninguna circunstancia la dosis máxima de Sildenafil debe exceder de 25mg en 48 horas. La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200mg 3 veces al día), con Sildenafil (dosis única de 100mg) produjo un aumento del 140% en la  $C_{\text{máx}}$  de Sildenafil y del 210% en la AUC de Sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver Dosificación). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP3A4, tales como ketoconazol e itraconazol. Cuando se administró una dosis única de 100mg de Sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de Sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500mg, 2 veces al día, durante 5 días). Cimetidina (800mg), un inhibidor del citocromo P-450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de Sildenafil cuando se administró simultáneamente con Sildenafil (50mg) a voluntarios sanos. El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal, que puede

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de Sildenafil. Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de Sildenafil. Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).

**Efectos de Sildenafil sobre otros fármacos:**

**Estudios in vitro:** Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P-450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (CI 50 >150  $\mu$ M). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil, tras las dosis recomendadas son de aproximadamente 1  $\mu$ M, no es probable que Sildenafil altere el clearance de los sustratos de estas isoenzimas. No se dispone de datos de interacción de Sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tales como teofilina o dipiridamol.

**Estudios in vivo:** No se han observado interacciones significativas cuando se administró Sildenafil (50mg) concomitantemente con tolbutamida (250mg) o warfarina (40mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9. Sildenafil (50mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico (150mg). Sildenafil (50mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80mg/dl. El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfaadrenérgicos mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró Sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando Sildenafil (100mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8mm de Hg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7mm de Hg. Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró Sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos. Sildenafil (100mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4. De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc, Sildenafil mostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SILDENAFILO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg****Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a Sildenafil o cualquiera de los componentes de la formulación. De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosin monofosfato cíclico (GMPc), Sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de Sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas. No se debe usar Sildenafil en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ej. pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave). La seguridad de Sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes hasta que se disponga de información adicional: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50mm de Hg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina), niños y adolescentes.

**Sobredosificación:**

En estudios realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la incidencia y la gravedad aumentaron. Dosis de 200mg no incrementaron la eficacia pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales). En caso de sobredosificación, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que Sildenafil se une intensamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere el clearance del fármaco.

**Condiciones de almacenamiento:**

Mantener ~~lejos~~ **fuera** del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor luz y humedad a temperaturas inferiores a los 30°C.

**Bibliografía:**

AHFS Drug Information 2009, página 1825 a 1838.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

