



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

<i>Título del Documento del Producto:</i>	Sildenafil (Citrato) Tabletas
<i>Número del Documento del Producto:</i>	CDS versión 13.0
<i>Fecha de la última revisión:</i>	31 de agosto de 2015
<i>Reemplaza a:</i>	24 de octubre de 2013

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

VIAGRA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

VIAGRA de 50 mg: Cada tableta contiene citrato de sildenafil equivalente a 50 mg sildenafil.

VIAGRA de 100 mg: Cada tableta contiene citrato de sildenafil equivalente a 100 mg sildenafil.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas cubiertas por película.

Está disponible en tabletas cubiertas por una película de color azul en forma de diamante equivalentes a 50 y 100 mg de sildenafil para ser administradas vía oral. En uno de los lados aparece inscrito el nombre de “PFIZER” y por el otro aparece “VGR 50” o “VGR 100”, respectivamente.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

La disfunción eréctil se define como la incapacidad de alcanzar una determinada erección del pene para la satisfacción plena del acto sexual.

La estimulación sexual es necesaria para lograr la efectividad del sildenafil.

4.2. Dosis y vía de administración

Las tabletas de sildenafil se administran vía oral.

Uso en adultos

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes es de 50 mg administrados, en la medida en que sea necesario, aproximadamente 1 hora antes del acto sexual.

La dosis podría ser incrementada a una dosis máxima recomendada de 100 mg o disminuida a 25 mg en base a la tolerancia y a la efectividad del producto. La dosis máxima recomendada es de 100 mg y la frecuencia máxima de dosificación recomendada es de una vez al día.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes cuya insuficiencia renal es leve o moderada (Depuración de creatinina = 30-80 mL/min).

Ya que la depuración del sildenafil es reducida en pacientes que sufren de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min) se recomienda la administración de la dosis de 25 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia de la función hepática

Ya que la depuración del sildenafil es reducida en pacientes con insuficiencia hepática (como cirrosis) se recomienda la administración de una dosis de 25 mg.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos

En vista de la experiencia que se ha tenido con pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ritonavir, (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**) se recomienda no exceder una dosis máxima única de 25 mg de sildenafil por un período de 48 horas.

Para pacientes que reciban un tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 se recomienda iniciar la terapia con una dosis de 25 mg (como eritromicina, saquinavir,

ketaconazol, itraconazol). Ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**.

Es importante tener presente que en caso de requerir una coadministración de bloqueadores alfa con sildenafil se puede presentar una hipotensión sintomática en individuos susceptibles. Para disminuir el riesgo de desarrollar hipotensión postural, los pacientes deben recibir una terapia constante de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, se recomienda iniciar la terapia con sildenafil a bajas dosis (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso** y la sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Uso en niños

El uso de sildenafil no está indicado en niños (<18 años de edad).

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos.

4.3. Contraindicaciones

El uso de sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensitividad a cualquier de los componentes de esta droga.

Se ha demostrado que el sildenafil potencia los efectos hipotensivos de los nitratos agudos y crónicos y que su administración a pacientes que reciban terapias simultánea con donantes de óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos de cualquier forma, bien sea regular o intermitente, está contraindicada (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La coadministración de inhibidores de PDE5, incluido el sildenafil, con estimuladores de la enzima guanilato ciclasa, tal como riociguat, está contraindicada debido a que podría causar hipotensión sintomática¹².

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

El paciente debe someterse a un examen físico minucioso y a la elaboración de una historia médica para diagnosticar la presencia de disfunción eréctil, determinar las causas subyacentes e identificar el tratamiento apropiado.

Existe cierto riesgo cardiaco asociado al acto sexual, por lo tanto los especialistas podrían considerar el estado cardiovascular del paciente antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil no deben ser utilizados en hombres para los que la actividad sexual no sea aconsejable.

Los acontecimientos cardiovasculares serios, incluyendo el infarto del miocardio, la muerte cardiaca repentina, la arritmia ventricular, la hemorragia cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio han sido reportados post-comercialización con asociación temporal al uso del sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Muchos de estos acontecimientos fueron reportados de ocurrir durante o poco después de la actividad sexual, y algunos fueron divulgados de ocurrir poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. Otros fueron reportados de haber ocurrido al tener horas a días después del uso del sildenafil y de la actividad sexual. No es posible determinarse si estos acontecimientos están relacionados directamente con el sildenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o con otros factores.

En ensayos clínicos se ha demostrado que el sildenafil tiene propiedades sistémicas vasodilatadoras que causan una disminución transitoria de la presión arterial (ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas - Estudios clínicos**). Esto no ocasiona grandes consecuencias en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, antes de prescribir sildenafil, los especialistas deben considerar cuidadosamente si el paciente que presenta condiciones subyacentes pudiera ser afectado por dichos efectos vasodilatadores; especialmente al ser combinados con la actividad sexual. Los pacientes que presentan gran susceptibilidad a los

vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo por el ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), o a aquellos con un síndrome extraño de atrofia de varios sistemas que se manifieste a través de la insuficiencia severa de control autónomo de la presión arterial.

En raras oportunidades, se ha reportado la presencia de neuropatía óptica isquémica anterior no artérica (NOIA-NO), una afección poco frecuente y una causa de la disminución de la visión o pérdida de la misma, luego de la comercialización con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo el sildenafil. La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo como baja taza del radio del disco ("disco apretado"), edad por encima de los 50 años, hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidemia y hábito de fumar. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores de PDE5, como una clase, estaba asociado con la aparición aguda de NOIA-NO. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIA-NO dentro de 5 semividas del uso de inhibidor de PDE5⁵. Con base en la bibliografía publicada, la incidencia anual de NOIA-NO es de entre 2.5-11.8 casos por 100,000 hombres de edades ≥ 50 por año en la población general^{6,7}. En caso de pérdida repentina de la visión, se debería aconsejar a los pacientes que dejen de tomar sildenafil y que consulten a un médico inmediatamente.

Los individuos que ya han presentado NOIA-NO están en riesgo aumentado de recurrencia de NOIA-NO⁸. Por lo tanto, los médicos deberían discutir el riesgo con estos pacientes y si podrían verse afectados de manera adversa por el uso de inhibidores de PDE5. Los inhibidores de PDE5, incluido el sildenafil, se deben utilizar con precaución en estos pacientes y solamente cuando los beneficios anticipados superen los riesgos⁹.

Se recomienda especial cuidado cuando se administre sildenafil a pacientes que utilicen bloqueadores alfa ya que dicha coadministración podría causar una hipotensión sintomática en individuos susceptibles (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). Para disminuir el potencial de desarrollo de hipotensión postural, los pacientes deben recibir una terapia hemodinámicamente estable de bloqueadores alfa

antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se recomienda comenzar el tratamiento con sildenafil a bajas dosis (ver sección **4.2 Dosis y vía de administración**). Además, los especialistas deben informar a los pacientes acerca de las acciones a tomar en caso de que se presenten síntomas de hipotensión postural.

Una pequeña minoría de pacientes que sufren de la condición hereditaria: retinitis pigmentosa, presentan desórdenes genéticos de fosfodiesterasa retinal. No hay información de seguridad en cuanto a la terapia con sildenafil en pacientes con retinitis pigmentosa, por lo tanto el sildenafil debe ser administrado con estricta cautela a estos pacientes.

Los estudios *in vitro* realizados con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregatorio de nitroprusiato de sodio (un donante del óxido nítrico). No hay información de seguridad en cuanto a la administración de la terapia con sildenafil a pacientes con alteraciones hemorrágicas o ulceración péptica activa; por lo tanto se recomienda administrar sildenafil a este paciente bajo estricta cautela.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil deben utilizarse con precaución en pacientes que sufran de deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosal o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que presenten ciertas condiciones que puedan predisponerlos a priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Se informaron erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil en la experiencia de poscomercialización. En el caso de que una erección persista por más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si no se trata el priapismo de inmediato, pueden ocurrir lesiones del tejido peneano y una pérdida permanente de la potencia¹⁰.

La seguridad y la eficacia de la combinación de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) con sildenafil u otros tratamientos para la disfunción eréctil no han sido estudiadas, y el uso de dichas combinaciones no se recomienda¹⁰.

La disminución o la pérdida de la audición repentina se ha reportado en una pequeña cantidad de casos post-comercialización y estudios clínicos con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluyendo sildenafil. La mayor parte de estos pacientes tenían factores de riesgo para la disminución o la pérdida de la audición repentina. No se ha hecho ninguna relación causal entre el uso de los inhibidores PDE5 y disminución repentina o pérdida auditiva. En caso de la disminución o de la pérdida de la audición repentina los pacientes deben ser aconsejados para dejar de tomar del sildenafil y consultar a un médico con prontitud.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos causados por otras drogas sobre el sildenafil

Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil es principalmente mediado por el citocromo P450 (CYP), las isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía secundaria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas podrían reducir la depuración del sildenafil.

Estudios *in vivo*:

Los estudios de farmacocinética de la población, provenientes de la información obtenida en ensayos clínicos, demuestran una reducción en la depuración del sildenafil cuando se coadministra con inhibidores de la CYP3A4 (tales como ketaconazol, eritromicina y cimetidina).

La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico CYP3A4, produjo un incremento de 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se coadministró con sildenafil (50 mg) a pacientes saludables.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado¹⁰ de la CYP3A4, en régimen permanente, (500 mg dos veces al día) se produjo un incremento de 182% en la exposición sistémica al sildenafil (AUC). Además, la coadministración del saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, también inhibidor de la

CYP3A4, en régimen permanente (1200 mg tres veces al día) con sildenafil (dosis única de 100 mg), dio lugar a una elevación de 140% en la concentración máxima de sildenafil y de 210% en la exposición sistémica. El sildenafil no tuvo efectos en las características farmacocinéticas del saquinavir. (Ver sección **4.2 Dosis y vía de administración**). Podrían esperarse mayores efectos con los inhibidores más potentes de la CYP3A4, como ketoconazol e itraconazol.

La administración concomitante de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, potente inhibidor de P450, en estado estable (500 mg dos veces al día) con sildenafil (dosis única de 100 mg), produjo un incremento del 300% (4 veces) en la concentración máxima y de 1000% (11 veces) en la exposición sistémica plasmática de sildenafil. A las 24 horas, las concentraciones plasmáticas de sildenafil fueron de aproximadamente 200 ng/mL, en comparación con aproximadamente 5 ng/mL cuando se administró sildenafil solo. Estos resultados son consistentes con los intensos efectos de ritonavir sobre una amplia variedad de sustratos de la enzima P450. El sildenafil no tuvo efectos sobre el comportamiento farmacocinético del ritonavir. (Ver sección **4.2 Dosis y vía de administración**).

Cuando la dosis recomendada de sildenafil se administró en sujetos que se recibían una terapia de inhibidores potentes de la CYP3A4, la concentración máxima de sildenafil libre en plasma no excedió 200 nM en ningún individuo y fue consistentemente bien tolerada. La administración de antiácidos en dosis únicas (hidróxido de magnesio / hidróxido de aluminio), no modificó la biodisponibilidad del sildenafil.

En un estudio con voluntarios sanos masculinos, la coadministración del antagonista de la endotelina, bosentan, (un inductor [moderado] de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente de CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces por día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) provocó una disminución de 62,6% y 55,4% en el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil, respectivamente. El sildenafil aumentó el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de bosentan en un 49,8% y un 42%, respectivamente. La coadministración de inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, se espera que cause mayores disminuciones en las concentraciones plasmáticas de sildenafil¹¹.

Los datos de la farmacocinética de sildenafil provenientes de pacientes en estudios clínicos en los que se administraron concomitantemente medicamentos que son inhibidores de la CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina), inhibidores de la CYP2D6 (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazida y diuréticos relacionados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de los canales de calcio no mostraron efectos sobre la farmacocinética de sildenafil.

En pacientes¹⁰ del sexo masculino, no hubo evidencia de efectos de la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre la exposición sistémica, la concentración máxima, la $T_{\text{máx}}$, el promedio de eliminación constante, o sobre la vida media posterior del sildenafil o de su metabolito.

Efectos de sildenafil sobre otros fármacos

Estudios *in vitro*

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$).

Considerando las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil de aproximadamente $1 \mu\text{M}$ después de la administración de las dosis recomendadas, es improbable que el sildenafil modifique la depuración de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*

Se ha demostrado que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos agudos o crónicos. Por lo tanto, el uso de sildenafil simultáneamente con donantes del óxido nítrico, nitratos o nitritos orgánicos en cualquiera de sus formas, regular o intermitentemente, está contraindicado. (Ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

En tres estudios específicos de interacción entre drogas se administraron el bloqueador alfa doxazosina (4 mg y 8 mg) y el sildenafil (50 ó 100 mg) de forma simultánea a pacientes

que sufrían de hiperplasia prostática benigna y que fueron estabilizados con una terapia de doxazosina. En las poblaciones de dichos estudios se observó una reducción promedio adicional de la presión arterial en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, y disminuciones adicionales en la presión arterial de pie de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg respectivamente fueron observadas. Por otro lado, cuando se administró simultáneamente el sildenafil y la doxazosina a pacientes estabilizados con una terapia de doxazosina se presentaron reportes infrecuentes de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática. Dichos reportes incluían síntomas tales como mareos, aturdimiento, mas no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes que reciben una terapia con bloqueadores alfa podría conducir a hipotensión sintomática en pocos individuos susceptibles. (Ver sección **4.2 Dosis y vía de administración** y la sección **4.4 Advertencias y precauciones de uso especiales**).

No se observaron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o wafarina (40 mg), ambas metabolizadas por la CYP2C9.

El sildenafil (100 mg) no afectó el estado estable de la farmacocinética de los inhibidores de la proteasa del VIH, el saquinavor y el ritonavir, los cuales son inhibidores de los sustratos de la CYP3A4 (ver **Efectos de otras drogas sobre el sildenafil**).

El sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) provocó un aumento del 49,8% en el AUC y un aumento del 42% en la $C_{m\acute{a}x}$ de bosentan (125 mg dos veces por día) (ver arriba, **Efectos causados por otras drogas sobre el sildenafil**)¹¹.

El sildenafil (50 mg) no potenció el incremento del tiempo de sangrado producido por la aspirina (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensivo del alcohol en pacientes saludables con un nivel máximo de alcohol en la sangre promedio de 0,08% (80 mg/dL).

No se observó ninguna interacción cuando el sildenafil (100 mg) fue administrado concomitantemente con amlodipina en pacientes hipertensos. El promedio de reducción de la presión arterial en posición supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

Los análisis de la información de seguridad demostraron que no hay diferencia en el perfil de los efectos adversos presentados en pacientes que recibían un tratamiento con sildenafil con o sin droga antihipertensiva.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El sildenafil no está indicado para ser utilizado en mujeres.

No se observaron efectos teratogénicos, disminución de la fertilidad o efectos adversos durante el desarrollo prenatal o postnatal en estudios de reproducción llevados a cabo con ratas y conejos a los que se les administró una dosis oral de sildenafil.

No se dispone de estudios controlados en mujeres durante el embarazo o el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

El efecto de sildenafil sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria no ha sido estudiado.

4.8. Efectos adversos

Los efectos adversos generalmente observados fueron transitorios y leves o moderados de acuerdo a su naturaleza.

En los estudios de dosis fijas, la incidencia de ciertos efectos adversos se incrementó de acuerdo a la dosis.

La naturaleza de los efectos adversos en estudios de dosis flexibles, que reflejaron con mayor detalle el régimen de dosificación recomendado, fue similar a aquella que se presentó en los estudios con dosis fijas.

Los efectos adversos generalmente reportados fueron dolores de cabeza y bochorno.

Reacciones adversas al medicamento clasificadas por SOC y las categorías de frecuencia de CIOMS en orden de gravedad médica descendente dentro de cada categoría de frecuencia y SOC¹⁰

Grupo de órganos y sistemas	Muy común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Somnolencia	Convulsiones*; Recurrencia de convulsiones*; Síncope
Trastornos oculares		Visión borrosa; Trastornos visuales; Cianopsia	Dolor ocular; Fotofobia; Fotopsia; Cromatopsia; Hiperemia ocular; Brillo visual	Edema ocular; Hinchazón ocular; Sequedad ocular; Astenopía; Visión en halo; Xantopsia; Eritropsia; Trastorno ocular; Hiperemia conjuntival; Irritación ocular; Sensación ocular anormal; Edema palpebral
Trastornos cardíacos			Taquicardia; Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Sofocos; Rubefacción	Hipotensión	

Grupo de órganos y sistemas	Muy común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis; Congestión sinusal	Constricción de la garganta; Sequedad nasal; Edema nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas; Dispepsia	Trastorno de reflujo gastroesofágico; Vómitos; Dolor abdominal superior; Sequedad bucal	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Mialgia; Dolor en extremidades	
Trastornos del sistema reproductor y de la glándula mamaria				Priapismo* ; Aumento de la erección
Trastornos generales y del lugar de administración			Sensación de calor	Irritabilidad
Investigaciones			Aumento de la frecuencia cardíaca	
*Reacción adversa identificada posteriormente a la comercialización				

Frecuentemente se reportaron efectos adversos similares a aquellos detallados en las tablas anteriores con dosis por encima del rango de la dosis recomendada.

En un análisis llevado a cabo con ensayos clínicos doble ciegos controlados con placebo que incluían más de 700 personas al año bajo observación con placebo y más de 1300 al año tratadas con sildenafil no se observaron diferencias en el promedio de la incidencia de infarto de miocardio (IM) o en el promedio de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibían sildenafil en comparación con aquellos que recibían placebo. Los promedios de IM eran de 1,1 por cada 100 personas al año en pacientes tratados con sildenafil y en pacientes tratados con placebo. Los promedios de mortalidad cardiovascular eran de 0.3 por cada 100 personas al año en pacientes que recibían sildenafil y en pacientes que recibían placebo.

4.9. Sobredosis

En estudios realizados con pacientes sanos tratados con dosis de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a aquellos observados con dosis más bajas, pero el promedio de incidencia incrementó.

En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas estándares de apoyo en la medida en que sean requeridas. No se estima que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil está altamente ligado a las proteínas plasmáticas y no es eliminado a través de la orina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos; Fármacos utilizados en disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE03.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El sildenafil, una terapia oral para el tratamiento de la disfunción eréctil, es la sal de citrato de sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Mecanismo de acción: El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante el estímulo sexual.

En consecuencia el óxido nítrico activa a la enzima guanilato ciclasa, lo que da lugar a concentraciones mayores de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), ocasionando la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, favoreciendo el flujo de la sangre.

Sildenafil no ejerce un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, sino que aumenta el efecto del óxido nítrico (NO) al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso.

Cuando el estímulo sexual ocasiona la liberación local del NO, la inhibición de la PDE5 por acción de sildenafil, ocasiona un aumento en las concentraciones de GMPc en el cuerpo cavernoso, resultando en una relajación del músculo liso y en un aumento del flujo sanguíneo al cuerpo cavernoso.

El sildenafil no tiene efectos en ausencia de estimulación sexual con las dosis recomendadas.

Estudios *in vitro* han demostrado que el sildenafil es selectivo para la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces sobre la PDE6, > 80 veces para la PDE1, > 700 veces sobre las PDE2, PDE3, PDE4, PDE7-PDE11).

La selectividad aproximadamente 4000 veces mayor para la PDE5 en comparación con la PDE3 es importante debido a que la PDE3 participa en el control de la contractilidad cardíaca.

Estudios clínicos

Cardiacos

La administración de dosis únicas de sildenafil por vía oral hasta de 100 mg no ocasionó

cambios clínicos de importancia en los estudios de ECG en pacientes sanos del sexo masculino.

Después de administrar una dosis de 100 mg por vía oral, el promedio de la disminución máxima de la presión arterial sistólica en posición supina fue de 8,3 mmHg. Mientras que el cambio correspondiente de las cifras de la presión arterial diastólica fue de 5,5 mmHg.

Se registraron cambios más importantes, pero también transitorios, sobre las cifras de presión arterial en pacientes que se encontraban bajo tratamiento concomitante con nitratos (ver sección 4.3 **Contraindicaciones** y sección 4.5 **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Un estudio de los efectos hemodinámicos después de la administración de una dosis única oral de sildenafil de 100 mg en 14 pacientes con enfermedad severa de las arterias coronarias (EAC) (estenosis > 70% en al menos una arteria coronaria), mostró que la presión arterial diastólica y sistólica medias disminuyeron en 7 y 6% respectivamente, en comparación con el período inicial. La presión arterial pulmonar sistólica media disminuyó 9%. Sildenafil no tuvo efecto en el rendimiento cardiaco, y no alteró el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias estenóticas, y originó una mejoría (aproximadamente 13%) en el flujo de reserva coronario inducido por adenosina (en ambas arterias estenóticas y de referencia).

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable, que estaban tomando sus medicamentos regulares antianginosos (excepto nitratos) fueron ejercitados hasta que se presentó un episodio de angina. La duración de la prueba de esfuerzo fue estadísticamente significativa más larga (19,9 segundos; intervalo de confianza 95%: 0,9-38,9 segundos) en los pacientes evaluables que habían ingerido una dosis única de sildenafil de 100 mg que en los pacientes que habían ingerido una dosis única de placebo. La duración promedio del ejercicio (ajustados para el período inicial) para la aparición de angina fueron 423,6 y 403,7 segundos para el sildenafil y el placebo, respectivamente.

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de dosis flexibles (sildenafil hasta de 100 mg) en pacientes de sexo masculino (N=568) que presentaban disfunción eréctil e hipertensión arterial y que tomaban dos o más agentes

antihipertensivos. El sildenafil mejoró la erección en 71% de los pacientes en comparación con 18% de los pacientes que recibían el placebo, un 62 % de los intentos de interacción sexual fueron exitosos en comparación con 26% de placebo. La incidencia de los efectos adversos fue consistente con las observaciones especificadas en otras poblaciones de pacientes, al igual que en aquellas indicadas en individuos que tomaban tres o más agentes antihipertensivos.

Visuales

Se detectó una leve y transitoria discriminación de colores (entre el azul y el verde) en algunos pacientes que utilizaron la prueba de colores de Farnsworth-Munsell 100 luego de haber transcurrido 60 minutos de la dosis de 100 mg. No se observó la presencia de efectos evidentes luego de 120 minutos posteriores a la dosis. El mecanismo que podría explicar este cambio en la discriminación de los colores está relacionado con la inhibición de la PDE6, que está involucrada con la cascada de fototransducción de la retina. Estudios *in vitro* demuestran que el sildenafil es 10 veces menos potente contra PDE6 que contra PDE5. El sildenafil carece de efectos sobre los estudios de agudeza visual, sensibilidad de contrastes, electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría.

En un estudio cruzado controlado con placebo que incluía pacientes con degeneración macular a temprana edad (n=9), se demostró una buena tolerancia al sildenafil (dosis única de 100 mg) y éste no ocasionó cambios clínicamente significativos en las pruebas visuales conducidas (agudeza visual, Amsler Grid, discriminación de colores, simulación de las luces del semáforo, perímetro Humphrey y foto estrés).

Eficacia

Se estudió la eficacia y la seguridad del sildenafil en 21 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, con una duración de 6 meses. Se administró el sildenafil a más de 3000 pacientes con edades comprendidas entre los 19 y los 87 años, con disfunción eréctil de diversas etiologías (orgánicas, psicogénica, mixta). Se estudió la eficacia mediante un cuestionario de evaluación general, diario de registro de erecciones, el Índice Internacional de Función Eréctil (IIFE, cuestionario validado de función sexual) y un cuestionario para la pareja sexual.

La eficacia del sildenafil se determinó mediante la capacidad para obtener y mantener una erección del pene suficiente como para tener relaciones sexuales. Ésta se demostró en los 21 estudios y se mantuvo en estudios de continuidad a largo plazo (un año). En estudios con administración de dosis fijas, la proporción de pacientes que reportaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fue de 74% (50 mg) y 82% (100 mg), en comparación con 25% tratado con placebo. Además, las mejorías en la disfunción eréctil y el análisis del IIFE demostraron que el tratamiento con sildenafil también mejoró el orgasmo, el grado de satisfacción de las relaciones sexuales y el placer en general.

Entre todos los estudios, la proporción de pacientes que reportaron mejorías con el sildenafil fue de 59% en pacientes diabéticos, 43% en pacientes con prostatectomía radical y de 83% en pacientes con lesión de la médula espinal (contra 16%, 15% y 12% tratados con placebo, respectivamente).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del sildenafil es proporcional a la dosis dentro de los límites de la dosis recomendada.

Se elimina principalmente a través del metabolismo hepático (mayormente el citocromo P450 3A4) y se convierte en un metabolito con propiedades similares a las del compuesto original, sildenafil.

Absorción

El sildenafil se absorbe rápidamente luego de su administración oral, con una biodisponibilidad absoluta aproximadamente de 41% (rango entre 25-63%).

El sildenafil inhibe la enzima humana PDE5 *in vitro* en 50% a una concentración de 2,5 nM. En el hombre, la concentración máxima promedio de sildenafil libre en plasma, luego de una dosis oral única de 100 mg, es de aproximadamente de 18 ng/mL o 38 nM.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 30 a 120 minutos (promedio de 60 minutos) luego de la administración oral del medicamento en estado de ayuno.

Cuando se toma el sildenafil simultáneamente con una comida rica en grasas, disminuye la

tasa de absorción, presentándose un retardo promedio de 60 minutos en el $T_{\text{máx}}$ y una disminución en promedio de 29% en la $C_{\text{máx}}$, sin embargo el retardo de la absorción no afecta significativamente (AUC disminuye 11%)

Distribución

El promedio del volumen de distribución de sildenafil en estado estable (V_{ss}) es de 105 L, lo que demuestra su distribución en los tejidos.

El sildenafil y su principal metabolito circulante, el N-desmetilo, se unen aproximadamente 96% a las proteínas plasmáticas.

La unión con las proteínas es independiente de las concentraciones totales del medicamento.

De acuerdo a las mediciones de sildenafil en el semen de pacientes sanos, 90 minutos después de administrar el medicamento, se ha encontrado que menos del 0.0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo

El sildenafil es eliminado principalmente a través de las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria).

El principal metabolito circulante proviene de la N-desmetilación del sildenafil, el cual es posteriormente metabolizado.

Este metabolito tiene un perfil de selectividad PDE similar al sildenafil y una potencia *in vitro* por PDE5 aproximadamente de 50% del fármaco original.

Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de aquellas observadas con sildenafil.

El metabolito N-desmetilo se metaboliza posteriormente con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

Eliminación

La depuración corporal total del sildenafil es de 41 L/h con una vida media de fase terminal de 3-5 horas. Luego de la administración oral o intravenosa, el sildenafil es

excretado en forma de metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada por vía oral) y en menor grado en la orina (aproximadamente 13% de la dosis administrada por vía oral).

La farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Ancianos

En pacientes sanos voluntarios de edad avanzada (65 años o mayores), se observó una disminución en la depuración de sildenafil, siendo aproximadamente un 90 % más elevadas las concentraciones plasmáticas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilo comparados con las observadas en pacientes sanos voluntarios más jóvenes (18 a 45 años). De acuerdo con las diferencias por edad en unión de proteínas plasmáticas, el incremento que corresponde a concentraciones plasmáticas libres de sildenafil es aproximadamente 40%.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del sildenafil no resultó afectada después de administrar una dosis única de 50 mg vía oral en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-49 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: igual o menor 30 mL/min) la depuración de sildenafil se redujo, aumentando aproximadamente al doble la exposición sistémica (100%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (88%) en comparación con los pacientes en edades similares que no padecían de insuficiencia renal (ver sección 4.2 **Dosis y vía de administración**).

Además, los valores de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito N-desmetilo fueron aumentados perceptiblemente en el 200% y el 79% respectivamente en temas con la debilitación renal severa comparado con pacientes con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B) se observó una disminución en la depuración del sildenafil, incrementándose la exposición sistémica (85%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (47%), en comparación con pacientes en edades similares sin insuficiencia hepática. (Ver sección

4.2 **Dosis y vía de administración**). La farmacocinética del sildenafil en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C) no han sido estudiados.

5.3. Información de seguridad pre-clínica

No se observó evidencia de carcinogenicidad relacionada con el uso de esta droga en un estudio llevado a cabo con ratas de 24 meses de duración con dosis 42 veces mayores a la Máxima Dosis Recomendada en Humanos, basándose en mg/kg (aproximadamente 5 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos, basándose en mg/m²); ni en un estudio llevado a cabo con ratones durante 18-21 meses con dosis 21 veces mayores a la Dosis Máxima Recomendada en Humanos, basándose en mg/kg (aproximadamente 2 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos, basándose en mg/kg²).

Las pruebas de mutagénesis bacterianas e *in vivo* fueron negativas.

No se observó ningún efecto en la motilidad del espermatozoide o en su morfología luego de la administración de la dosis oral única de 100 mg de sildenafil en pacientes sanos.

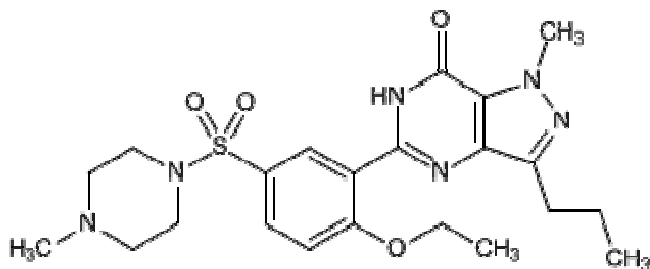
6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30 °C

6.2. Estructura química y nombre

1-[[3-(4,7-Dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxyfenil]sulfonyl]-4-metilpiperazina



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Description and Composition CMD-M-A-83751 (ODT)
2. 2.5 Clinical Overview (Sildenafil citrate orodispersible tablet)
3. Appendices 2012 02 Viagra Orodispersible Tablet MAA – SQ0029
4. 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions (orodispersible tablet)
5. 20130319_A1481259_NI Clinical Study Report.
6. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 1994;14:38-44.
7. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:103-107.
8. Kerr NM, Chew SSSL, Danesh-Meyer, HV Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A review and update. *Journal of Clinical Neuroscience* 16 (2009) 994–1000.
9. 2.5 Clinical Overview Update of NAION information April 2013.
10. 2.5 Clinical Overview: Updates to Sections 4.4, 4.5 and 4.8 of the Viagra CDS October 2013.
11. Clinical Study Report A1481149: A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to investigate the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and sildenafil. 29 September 2004.
12. 2.5 Clinical Overview To Support the Addition of a Contraindication for Co-administration of Guanylate Cyclase Stimulators, such as Riociguat with PDE5 inhibitors, including Sildenafil Citrate to the Sildenafil Citrate (Viagra®) Core Data Sheet August 2015.