

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIRTOP

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

1. Composición

Principio Activo:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil (como citrato) 100 mg

Excipientes c.s.

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH102, Croscarmelosa Sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de Magnesio grado vegetal, Fosfato Hidrogeno de Calcio Anhidro, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Colorante FD&C azul N°2 laca aluminica.

Condición de venta: Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

2. Clasificación terapéutica: Drogas usadas en disfunción eréctil.

Código ATC: G04BE03

3. Acción Farmacológica

El mecanismo fisiológico de la erección del pene involucra la liberación de óxido nítrico (NO) dentro del cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO luego activa la enzima guanilato ciclasa, acción que resulta en la elevación de los niveles del guanosínmonofosfato cíclico (cGMP), lo que produce una relajación del musculo liso en el cuerpo cavernoso, permitiendo que entre el flujo de sangre a éste.

Sildenafil no tiene un efecto relajante directo en cuerpo cavernoso humano aislado, pero mejora el efecto del óxido nítrico (NO) al inhibir la fosfodiesterasa 5 (PDE5), la cual es responsable de degradar el cGMP en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa una liberación local del NO, la inhibición de la PDE5 por sildenafil causa aumento en el nivel de cGMP en el cuerpo cavernoso. Sildenafil, en dosis recomendadas, no tiene efecto cuando no hay estimulación sexual. Los estudios in vitro han demostrado que sildenafil es selectivo para la PDE5. Su efecto es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas (10 veces más potente para PDE6, >80 veces más

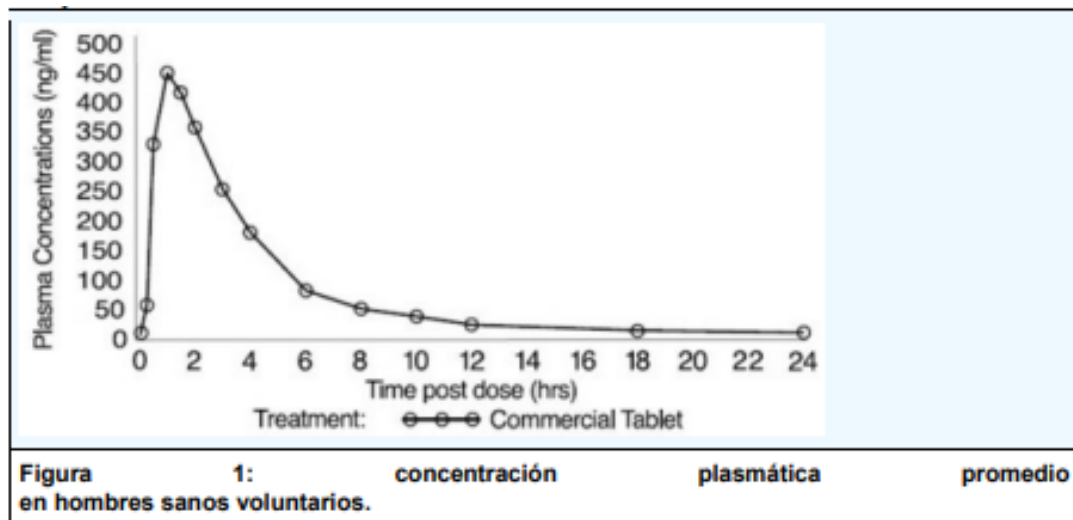
potente para PDE1 y >700 más potente para las PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11). La selectividad de alrededor de 4000 veces más para la PDE5 versus PDE3 es significativa pues PDE3 está involucrada en el control de la contractibilidad cardiaca. Sildenafil solo es 10 veces más potente para PDE5 comparado con su potencia a PDE6, una enzima que se encuentra en la retina, involucrada en el proceso de foto transducción retinal. Se piensa que esta menor selectividad explicaría las anomalías relacionadas a la percepción de colores observada con dosis o concentraciones plasmáticas más altas.

Además de su efecto en el musculo liso del cuerpo cavernoso humano, la PDE5 también se encuentra en concentraciones más bajas en otros tejidos, incluyendo plaquetas, musculo liso vascular, visceral y en el musculo esquelético. La inhibición de la PDE5 en estos tejidos por efecto de sildenafil puede explicar la actividad antiagregante plaquetaria aumentada del oxido nítrico observada in vitro, la inhibición de la formación de trombos plaquetarios in vivo y la dilatación artero-venosa periférica in vivo.

4. Farmacocinética

Sildenafil citrato se absorbe rápidamente después de la administración oral, presentando un promedio absoluto de biodisponibilidad de un 41% (rango 25-63%). Su farmacocinética es dosis proporcional en su rango recomendado de dosis. Se biotransforma principalmente por metabolismo hepático (principalmente a través del citocromo P450 3A4) donde se convierte en un metabolito activo, con propiedades similares a la molécula original sildenafil. El uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (por ejemplo eritromicina, ketoconazol o itraconazol) y del inhibidor CYP no específico cimetidina, está asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de sildenafil. Tanto sildenafil como su metabolito activo tienen vidas medias terminales de aproximadamente 4 horas.

El promedio de las concentraciones plasmáticas de sildenafil medidas después de la administración de una sola dosis oral de 100mg a voluntarios hombres sanos se grafica abajo:



Absorción y Distribución

Sildenafil citrato se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan dentro de 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) después de una dosis oral en ayuno. Cuando sildenafil citrato es administrado junto con una comida alta en grasas, la tasa de absorción se reduce, con un retraso promedio en el Tmax de 60 minutos y una reducción promedio del Cmax de un 29%. El promedio para el volumen de distribución en estado estacionario (Vss) para sildenafil es 105L, lo que indica distribución hacia los tejidos. Sildenafil y su metabolito N-desmetilado de mayor circulación presentan un 96% de unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas es dependiente de la concentración total del fármaco. Menos de 0.001% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes, basado en mediciones de sildenafil en semen 90 minutos después de la administración en voluntarios sanos.

Metabolismo y Excreción

Sildenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (ruta mayor) y CYP2C9 (ruta menor). El metabolito circulante principal es resultado de la N-desmetilación de sildenafil, el cual a su vez también sigue posterior metabolización. Este metabolito tiene un perfil de selectividad para fosfodiesterasas similar al sildenafil, y con potencia in vitro para PDE5 de aproximadamente un 50% en relación al fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito corresponden a un 40% de las concentraciones medidas para sildenafil, de forma que el metabolito es responsable de aproximadamente el 20% de los efectos farmacológicos de sildenafil.

Después de la administración oral o intravenosa, sildenafil se elimina como metabolitos, encontrados principalmente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada) y en menor grado en la orina (aproximadamente 13% de la dosis oral administrada). Se observaron valores similares para los parámetros farmacocinéticos tanto en los voluntarios normales como en los pacientes en la población, usando un modelo predictivo farmacocinético para la población.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En ancianos

Los voluntarios sanos de la tercera edad (sobre 65 años) mostraron una depuración de sildenafil reducida, lo que resultó en valores más altos en el AUC, de 84 y 107% para sildenafil y su metabolito N-desmetilado activo, respectivamente, en comparación con los datos vistos en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). Debido a la diferencia etaria en unión a proteínas plasmáticas, el aumento en el AUC de sildenafil libre (no unido a proteínas) y su metabolito activo n-desmetilado fue de 45 y 57% respectivamente.

Insuficiencia renal

Tanto en voluntarios con insuficiencia renal leve (Clcr=50-80mL/min) y moderada (Clcr=30-49 mL/min), no hubo alteración en la farmacocinética de una dosis oral única de sildenafil citrato (50mg). En voluntarios con insuficiencia renal severa (Clcr=<30 mL/min), la depuración de sildenafil se redujo, lo que resultó en un aumento de alrededor de 2 veces más, tanto del AUC y de la Cmax, comparados con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, el metabolito N-

desmetilado presento perfiles de AUC y Cmax aumentados en 200% y 79% respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal severa comparados con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática (clasificación Child-Pugh A y B), la depuración de sildenafil se redujo, causando aumentos en el AUC (85%) y Cmax (47%) en comparación con pacientes de la misma edad sin insuficiencia hepática. No se ha estudiado la farmacocinética de sildenafil en pacientes con función hepática severamente disminuida (clasificación Child-Pugh C). Por lo tanto, una edad >65 años, junto con insuficiencia hepática e insuficiencia renal severa está asociada a niveles plasmáticos de sildenafil elevados. En estos pacientes se debería considerar una dosis inicial de 25mg.

Efectos de sildenafil citrato en la visión

En dosis orales únicas de 100 y 200mg, se detectó discapacidad transitoria de la discriminación de color (azul/verde) usando la prueba Farnsworth-Munsell de 100-matices de color, con efectos punta cercanos al tiempo de concentración plasmática máxima. Este hallazgo es coherente con la inhibición de la PDE6, la cual está involucrada en la foto transducción en la retina. Una evaluación de la función visual administrando dosis hasta 2 veces por sobre la dosis máxima recomendada no reveló efectos de sildenafil citrato en la agudeza visual, la presión intraocular o en la pupilometría.

5. Indicaciones y usos

Sildenafil citrato está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

6. Contraindicaciones

De acuerdo a sus conocidos efectos en la vía del óxido nítrico/cGMP, el sildenafil citrato ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, por lo tanto, su administración a pacientes que estén usando nitratos orgánicos, ya sea de forma regular y/o intermitentemente en cualquier forma está contraindicado. Después de que los pacientes han tomado sildenafil citrato se desconoce cuándo se pueden volver administrar nitratos de forma segura. Basado en el perfil farmacocinético de una sola dosis oral de 100 mg administrada a voluntarios normales sanos, se encontró que los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas post dosis son de aproximadamente 2 ng/mL (comparados a niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 440 ng/mL). En los siguientes pacientes: edad >65 años, con disfunción hepática (por ejemplo con cirrosis), con insuficiencia renal severa (con clearance de creatinina <30 mL/min), y con uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 como la eritromicina, se han encontrado niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas post dosis 3 a 8 veces más altos que aquellos encontrados en voluntarios sanos. Aun cuando los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas post dosis son mucho más bajos que los encontrados en su concentración más alta, se desconoce si se pueden coadministrar de forma segura. Sildenafil citrato está contraindicado en pacientes con hipersensibilidades conocidas a cualquier componente del comprimido.

7. Reacciones adversas

Tabla: RAM y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Termino de RAM</u>	<u>Frecuencia (%)</u>
Infecciones e infestaciones	Rinitis	0,6
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,1
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	13,7
	Mareos	2,2
	Somnolencia	0,3
	Síncope	0,09
Trastornos oculares	Perturbación visual	1,2
	Cianopsia	1,0
	Visión borrosa	1,0
	Cromatopsia	0,6
	Hiperemia ocular	0,3
	Fotofobia	0,3
	Brillo visual	0,3
	Dolor de ojos	0,2
	Fotopsia	0,2
	Irritación del ojo	0,08
	Eritropsia	0,08
	Trastornos del ojo	0,08
	Hiperemia conjuntival	0,06
	Astenopia	0,06
	Sensación anormal en el ojo	0,05
	Ojos secos	0,05
	Edema del párpado	0,05
	Visión de halos	0,05
	Xantopsia	0,05
	Edema ocular	0,04
Hinchazón de los ojos	0,03	
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	0,7
	Taquicardia	0,3
Trastornos vasculares	Ruborización	9,0
	Sofocos	1,3
	Hipotensión	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico	Congestión nasal	2,7
	Congestión sinusal	0,7
	Epistaxis	0,3
	Sequedad nasal	0,07
	Edema nasal	0,05
	Tensión en la garganta	0,05
Trastornos gastrointestinales,	Dispepsia	4,7

<u>Clase de órgano o sistema</u>	<u>Termino de RAM</u>	<u>Frecuencia (%)</u>
	<u>Nauseas</u>	<u>1,4</u>
	<u>Dolor abdominal superior</u>	<u>0,8</u>
	<u>Boca seca</u>	<u>0,8</u>
	<u>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</u>	<u>0,5</u>
	<u>Vómitos</u>	<u>0,4</u>
	<u>Hipoestesia oral</u>	<u>0,06</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Erupciones</u>	<u>0,5</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Mialgia</u>	<u>0,9</u>
	<u>Dolor en las extremidades</u>	<u>0,8</u>
<u>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</u>	<u>Erección aumentada</u>	<u>0,09</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</u>	<u>Sensación de calor</u>	<u>0,6</u>
	<u>Irritabilidad</u>	<u>0,07</u>
<u>Investigaciones</u>	<u>Aumento de la frecuencia cardíaca</u>	<u>0,2</u>

Sentidos alterados

Se han reportado casos de pérdida parcial o total súbita de la audición post-venta con una asociación temporal al uso de inhibidores de PDE5, incluyendo a sildenafil citrato. En algunos de estos casos se han reportado condiciones médicas y otros factores que también pueden haber formado parte de los eventos adversos auditivos. En varios casos, la información médica post evento adverso no está disponible o es limitada. No es posible determinar si estos eventos adversos reportados se relacionan directamente al uso de sildenafil citrato, a factores de riesgo subyacentes para pérdida auditiva, una combinación de estos factores o a otros factores.

Otros eventos

Otros eventos adversos post-venta que han sido reportados con asociación temporal a sildenafil citrato y que no han sido descritos en la sección de reacciones adversas discutida arriba incluyen:

Sistema nervioso: ataques nerviosos, recurrencia de ataques nerviosos, ansiedad y amnesia global transitoria.

Sistema genitourinario: erección prolongada, priapismo y hematuria.

Sentidos: diplopía, pérdida temporal de visión o visión disminuida, rojo del globo ocular o apariencia de ojos rojos, sensación de quemazón ocular, hinchazón o presión ocular, aumento de la presión intraocular, enfermedad vascular de retina, separación o desplazamiento de córnea, edema paramacular y epistaxis. Se ha reportado neuropatía ocular isquémica no arterítica (NOIA), la cual es causal de disminución visual temporal y permanente, de forma muy poco común en los seguimientos post-venta con asociación temporal al uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 (PDE5), incluyendo sildenafil citrato.

La mayoría, aunque no todos de los pacientes que presentaron este problema tenían factores de riesgo vascular o anatómico para desarrollar NOIA, los que incluyen, una baja relación excavación/papila (diámetro papilar aumentado), edad sobre 50 años, diabetes, hipertensión,

enfermedad cardiaca arterial, hiperlipidemia y tabaquismo. No se puede determinar si estos eventos se relacionan directamente al uso de inhibidores de PDE5, a los factores de riesgo cardiovascular subyacentes en los pacientes, a una combinación de estos factores o a otros factores.

8. Precauciones y Advertencias

Se ha informado en pocas ocasiones una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una condición poco común y una causa de disminución o pérdida de visión, post-comercialización con el uso de todos los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), incluyendo sildenafil. La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo tales como una baja tasa de cociente de disco ("disco lleno"), más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemias y tabaquismo.

Individuos que tienen experiencias previas de NOIANA tienen un riesgo incrementado de recurrencia de NOIANA.

Por lo tanto los médicos deben discutir el riesgo con estos pacientes y además si se pueden ver afectados por el uso de inhibidores de PDE5. Los inhibidores PDE5, incluyendo el sildenafil, deben ser utilizados con precaución en estos pacientes y sólo cuando los efectos beneficiosos sean mayores que los riesgos.

Generales

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado luego de una evaluación médica completa. Antes de prescribir sildenafil citrato es importante informar lo siguiente:

Se aconseja precaución cuando se administran inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) de forma concomitante con bloqueadores alfa. Los inhibidores de la PDE5, incluyendo al sildenafil citrato y los agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. Cuando se utilizan vasodilatadores en combinación, se puede esperar un efecto aditivo en la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial significativamente causando una hipotensión sintomática (mareo, desmayos y aturdimiento). Se debe tener consideración a lo siguiente:

- Los pacientes deben tener una terapia estable con alfa-bloqueadores antes de iniciar a utilizar un inhibidor de PDE5. Los pacientes que presentan inestabilidad hemodinámica en su terapia con alfa-bloqueadores tienen mayor riesgo de presentar hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5.
- En aquellos pacientes estables en su terapia con alfa-bloqueadores los inhibidores de PDE5 deben iniciarse con la dosis más baja.
- En aquellos pacientes ya tomando una dosis optima de tratamiento con inhibidores de PDE5, una terapia con alfa-bloqueadores debe iniciarse con la dosis más baja. El escalamiento en la dosis podría asociarse con mayores bajas de presión arterial al tomar un inhibidor de PDE5.

El sildenafil citrato tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas, y puede potenciar el efecto hipotensor de otros medicamentos antihipertensivos. En estudios más importantes de sildenafil citrato se incluyeron pacientes utilizando múltiples medicamentos antihipertensivos, en un estudio

de interacción de fármacos, cuando se administró conjuntamente amlodipino de 5 o 10 mg y sildenafil citrato a pacientes con hipertensión, se observó una reducción promedio adicional de la presión sanguínea con 8 mmHg para la presión sistólica y 7 mmHg para la presión diastólica.

Se desconoce la seguridad de sildenafil citrato en pacientes con problemas de sangrado y en pacientes con úlcera péptica activa.

Se debe tener cuidado al usar sildenafil citrato en pacientes que presenten deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernal o enfermedad de Peyronie), o en pacientes cuyas patologías los hagan susceptibles a priapismo, como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia.

No hay estudios respecto de la seguridad y eficacia de sildenafil citrato en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, por lo tanto, el uso de estas combinaciones no es recomendable. En los humanos, sildenafil citrato no tiene efecto en el tiempo de sangrado al ser consumido solo, o concomitantemente con aspirina. Los resultados de los estudios in vitro con plaquetas humanas indican que sildenafil citrato potencia el efecto antiagregante plaquetario de nitroprusiato de sodio (un dador de óxido nítrico). La combinación de la heparina con sildenafil citrato tuvo un efecto aditivo en el tiempo de sangrado en conejos anestesiados, pero esta interacción no ha sido estudiada en seres humanos.

Información para el paciente

El médico debe comentar con los pacientes las contraindicaciones relacionadas al uso de sildenafil citrato con el uso regular y/o intermitente de nitratos orgánicos. El médico debería advertir a los pacientes de aumento del efecto hipotensor que puede tener el sildenafil citrato en conjunto con alfa-bloqueadores u otros medicamentos antihipertensivos. El uso concomitante de sildenafil citrato y un alfa-bloqueador pueden causar hipotensión sintomática en algunos pacientes, por lo tanto, cuando se coadministra sildenafil citrato con alfa-bloqueadores, el paciente debe tener una terapia alfa-bloqueante estable antes de iniciar tratamiento con sildenafil citrato y además este debe iniciarse en la dosis más baja. Se debe discutir con los pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes el potencial riesgo cardíaco de la actividad sexual.

Aquellos pacientes que experimenten síntomas como angina, mareos o náuseas al iniciar actividad sexual deben ser aconsejados de evitar tener actividad sexual y dar a conocer estos síntomas con su doctor. En el caso de pérdida repentina de visión en un o ambos ojos el médico debe aconsejar detener todo el uso de inhibidores de PDE5, tal evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA) que es una causa de visión disminuida que puede llegar hasta la pérdida permanente de la visión, que en contadas ocasiones ha sido informado en reportes post-salida al mercado, de tener una asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente al uso de inhibidores de PDE5 o a otros factores. El médico debe informar la paciente del riesgo aumentados de NOIA en individuos que previamente han experimentado NOIA en un ojo, incluyendo que quienes hayan presentado esta molestia podrían verse afectados negativamente con el uso de vasodilatadores, como es el caso de los inhibidores de PDE5. El médico debe aconsejar detener el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo sildenafil citrato y buscar atención médica inmediata en el caso de una repentina disminución o pérdida de la audición, estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, tienen reportes de asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo

sildenafil citrato. No es posible determinar si estos eventos se relacionan directamente al uso de inhibidores de PDE5 o a otros factores.

El médico debe advertir a los pacientes que erecciones de más de 4 horas o priapismo (erecciones dolorosas de duración mayor a 6 horas) han sido reportados de forma infrecuente desde la aprobación de venta de sildenafil citrato. En el caso de presentar una erección persistente por más de cuatro horas, se aconseja que el paciente busque asistencia médica inmediata. Si el priapismo no es tratado oportunamente, pueden ocurrir daños al tejido del pene y una pérdida permanente de potencia resultante. El uso de sildenafil citrato no representa ninguna protección contra enfermedades de transmisión sexual. Hay que considerar orientación de los pacientes acerca de las medidas necesarias para protegerse de las distintas enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Se observó que sildenafil no es carcinogénico cuando fue administrado a ratas por un periodo de 24 meses, a una dosis que significó una exposición sistémica al fármaco total (AUC) para sildenafil libre y su metabolito de 29 y 42 veces dosis máxima recomendada en humanos de sexo masculino de acuerdo a la Dosis Humana Máxima Recomendada de 100 mg. sildenafil no es carcinogénico al ser administrado en ratas por 18-21 meses en dosis hasta la dosis tolerada máxima de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0.6 veces la dosis máxima recomendada en humanos basado en mg/m².

El sildenafil marcó negativo en los análisis bacteriales in vitro y en célula de ovario de hámster chino, realizado para detectar mutagenicidad, y en linfocitos humanos in vitro y en análisis in vivo en test de micronúcleo de rata para detectar clastogenicidad. No hubo deterioro de la fertilidad en ratas a las que se les administró sildenafil en dosis hasta de 60mg/kg/día por 36 días para hembras y 102 días para machos, una dosificación que produce un AUC más de 25 veces el AUC para el humano de sexo masculino. No se encontró variaciones en la motilidad y morfología de los espermatozoides después de una dosis única oral de 100 mg de sildenafil citrato en voluntarios sanos.

Embarazo, madres lactantes y uso pediátrico

Sildenafil citrato no tiene indicación para ser usado en recién nacidos, niños o mujeres.

Categoría de teratogenicidad B

No hay evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos que recibieron dosis de hasta 200 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan respectivamente alrededor de 20 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m² en un sujeto de 50 kg. En un estudio pre y post natal en ratas, la dosis observada no causante de efectos adversos fue de 30 mg/kg/día por 36 días. En ratas no preñadas, el AUC en esta dosis fue alrededor de 20 veces el AUC para humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados de sildenafil en mujeres embarazadas.

Uso en paciente geriátrico

Voluntarios sanos de la tercera edad (sobre 65 años) tuvieron una depuración de sildenafilo reducida. Puesto que los niveles plasmáticos elevados pueden aumentar tanto la eficacia como la incidencia de eventos adversos, una dosis inicial de 25 mg debe ser considerada.

9. Interacciones Medicamentosas

Efectos de otros medicamentos en sildenafilo citrato

Estudios in vitro

El metabolismo de sildenafilo esta mediado principalmente por las isoformas (CYP) 3A4 (ruta mayor) y 2C9 (ruta menor) del citocromo P450, en consecuencia, inhibidores de estas isoenzimas podrían reducir la depuración de sildenafilo así mismo inductores de estas isoenzimas podrían aumentar la depuración de sildenafilo.

Estudios in vivo

La cimetidina (800 mg), un inhibidor CYP no específico, causó un aumento de 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafilo citrato (50 mg) al ser este coadministrado con cimetidina en voluntarios sanos. Cuando una dosis única de sildenafilo fue administrada con el inhibidor CYP3A4 específico eritromicina, en el estado estacionario (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un aumento a la exposición sistémica a sildenafilo (AUC) de un 182%, además en un estudio realizado en voluntarios hombres sanos, la administración coadministración del inhibidor de proteasa para el VIH saquinavir, que también es un inhibidor de CYP3A4 produjo un aumento de 140% en la C_{max} y un aumento de 210% del AUC de sildenafilo, cuando se alcanzó el estado estacionario de 1200 mg de saquinavir tres veces al día, con una dosis única de 100 mg de sildenafilo citrato. Sildenafilo citrato no tiene efecto alguno en la farmacocinética de saquinavir. Es de esperar que inhibidores de CYP3A4 más fuertes como ketoconazol o itraconazol tengan efectos aún mayores y los datos generalizados a la población de los pacientes en ensayos clínicos indicaron que sí existe una reducción en la depuración de sildenafilo cuando se coadministraron inhibidores de CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina o cimetidina. En otro estudio realizado en voluntarios hombres sanos, la coadministración del inhibidor de la proteasa para VIH Ritonavir, el cual es un fuerte inhibidor del citocromo P450 al alcanzar el estado estacionario (500 mg 2 veces al día) con una dosis única de sildenafilo citrato de 100 mg resultó en un 300% (4 veces el valor normal) de aumento de la C_{max} y un incremento de 1000% (11 veces el valor normal) en el AUC plasmático de sildenafilo. A las 24 horas los niveles plasmáticos de sildenafilo aun eran aproximadamente 200 ng/mL, comparado con 5 ng/mL cuando solo se administró sildenafilo. Esto es consistente con los marcados efectos del Ritonavir en un amplio espectro de sustratos del citocromo P450. Sildenafilo no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Ritonavir.

Aunque la interacción entre otros inhibidores de proteasa y sildenafilo no ha sido estudiada, su uso concomitante probablemente aumente los niveles de sildenafilo.

En un estudio con voluntarios hombres sanos, la coadministración de sildenafilo en estado estacionario (3 veces al día) con el antagonista de receptores de endotelina bosentan (un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del citocromo P450 2C19) en estado estacionario (125 mg dos veces al día) resultó en una disminución, tanto de un 63% del AUC y de un 55% de la

C_{max} de sildenafil. Es de esperar que la administración concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 como la rifampina cause mayores disminuciones en los niveles plasmáticos de sildenafil. Dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de sildenafil. Los datos farmacocinéticos de pacientes en ensayos clínicos no mostraron efecto en la farmacocinética tanto de los inhibidores CYP2C9 (como la tolbutamida y warfarina), inhibidores de CYP2D6 (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos), tiazida y sus diuréticos relacionados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de canales de calcio. El AUC del metabolito activo N-desmetil sildenafil, aumentó en 62% por diuréticos de asa y ahorradores de potasio y en un 102% por beta-bloqueadores no específicos. No se espera que estos efectos tengan consecuencia clínica.

Efectos de sildenafil citrato en otros medicamentos

Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil de las siguientes isoformas del citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (CI₅₀ >150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas peak de sildenafil son de aproximadamente 1 µM en dosis recomendadas, es poco probable que sildenafil citrato altere la depuración de sustratos de estas isoenzimas.

10. Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios sanos de dosis única hasta 800 mg, los eventos adversos fueron similares a aquellos vistos a dosis más bajas, pero tanto la incidencia como la severidad de los eventos aumentaron. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas de apoyo necesarias. No se espera que diálisis renal acelere la depuración de sildenafil pues este presenta una alta unión a proteínas plasmáticas y no se elimina por la orina.

11. Posología

Los comprimidos de sildenafil son para administración oral.

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada de 50 mg de sildenafil citrato se debería tomar aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. De acuerdo a la efectividad y la tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta un máximo recomendado de 100 mg o disminuida a 25 mg. la frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez al día. Los siguientes factores se asocian con niveles plasmáticos elevados de sildenafil: edad >65 años (aumentos de AUC de 40%), insuficiencia hepática (en el caso de la cirrosis hay aumento de 80% en AUC), insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 mL/min 100%, aumento AUC) y uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 como (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, 182%, y saquinavir con 210% de aumento de AUC), como estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden incrementar tanto la eficacia como la incidencia de eventos adversos, una dosis de inicio de 25 mg debe considerarse en estos pacientes. En un estudio de voluntarios sanos VIH negativos, Ritonavir aumentó los niveles sistémicos de sildenafil (un aumento de 11 veces sobre el valor normal de AUC). De acuerdo a los datos farmacocinéticos, se recomienda no exceder una dosis única

máxima de 25 mg de sildenafil citrato en un periodo de 48 horas. Sildenafil citrato mostró potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos por lo tanto, su administración en pacientes usuarios de dadores de óxido nítrico, en cualquier forma, está contraindicado. Cuando se coadministre sildenafil citrato con un alfa-bloqueador, los pacientes deben tener una terapia con alfa-bloqueadores estable antes de iniciar el tratamiento con sildenafil citrato y el tratamiento con este medicamento debe ser iniciado en su dosis más baja.

12. Presentación

Envase con X comprimidos recubiertos de 100 mg de sildenafil cada comprimido recubierto.

13. Condiciones de almacenamiento

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

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.