

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIRTOP

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

1 COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil (como citrato)	50mg
Excipientes	c.s

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Celulosa microcristalina PH 102, Fosfato hidrógeno de calcio anhidro, Dióxido de silicio coloidal, Povidona K-30, Propilparabeno, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Talco, Hipromelosa, Macrogol, Polisorbato, Colorante FD & C Azul N°2 laca alumínica, Dióxido de titanio.

2 CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA:

Inhibidor de la fosfodiesterasa-5.

3 ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

El mecanismo fisiológico de la erección del pene involucra la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO activa entonces la enzima guanilato ciclasa, lo que provoca el aumento de los niveles de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), provocando la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso y permitiendo el aumento del flujo sanguíneo. Sildenafil no tiene efecto relajante directo en cuerpo cavernoso humano aislado, pero incrementa el efecto del NO por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por sildenafil causa un incremento en el nivel de cGMP en el cuerpo cavernoso, provocando la relajación del músculo liso y el aumento del flujo sanguíneo. Sildenafil en las dosis recomendadas no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

Estudios In vitro han mostrado que sildenafil es selectivo por PDE5. Su efecto es más potente sobre PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 80 para PDE1, >1000 para PDE2, PDE3 y PDE4). El valor de selectividad de aproximadamente 4000 encontrado para PDE5 en contraste con el valor para PDE3 es un hallazgo importante debido a que esta última PDE está involucrada en el control de la contractibilidad cardíaca. Sildenafil es sólo aproximadamente 10 unidades más potente para PDE5 en comparación con PDE6, enzima encontrada en la retina. Esta baja selectividad podría ser la base para las anomalías informadas en relación a la visión de color apreciadas con altas dosis o altos niveles plasmáticos.

La mayoría de los estudios sitúan la eficacia de sildenafilo aproximadamente 60 minutos después de la toma de la dosis. La respuesta eréctil generalmente se ve incrementada con un aumento de la dosis o de las concentraciones plasmáticas. Se examinó el tiempo de duración del efecto en un estudio, el cuál llegó a concluir una duración de cuatro horas, pero con una disminución de la respuesta en el tiempo.

Dosis orales simples de sildenafilo hasta de 100 mg no provocan cambios clínicos significativos en el ECG de hombres normales. Estas dosis orales simples (100 mg) producen una disminución promedio de alrededor de 10 mmHg en hombres normales; efecto similar se ve en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica que recibieron 40 mg de sildenafilo I.V. Efectos más largos sobre la presión, pero similarmente transitorios, se presentaron en pacientes que recibieron concomitantemente nitratos. Estos efectos posiblemente estén relacionados con lo PDE5 en el músculo liso vascular.

Se elaboraron pruebas de función visual a dosis hasta dos veces superiores a los máximos recomendados. Se detectaron efectos leves y pasajeros, dosis-relacionados, en disminución de la discriminación del color, con efectos máximos cerca del tiempo de concentración plasmática máxima. El resultado es consistente con la inhibición de la PDE6, la cual está involucrada en la fototransducción en la retina. En estudios de 4 a 26 semanas, 3% de los pacientes reportaron molestias visuales.

4 FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de sildenafilo es dosis-proporcional dentro del rango de dosificación recomendado.

- **Absorción y Distribución:** Sildenafilo es rápidamente absorbido luego de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 40 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron entre 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) luego de la dosificación oral. Cuando es tomado en conjunto con comidas ricas en grasas, su proporción de absorción disminuye, con un retardo promedio en t.máx de 60 minutos y una reducción promedio de C.máx de 29 %. El volumen de distribución promedio en el estado estacionario (Vss) para sildenafilo es de 105 L, indicando distribución en los tejidos. Sildenafilo y su principal metabolito circulante (N-desmetil metabolito) tienen una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 96 %. La unión a proteínas es independiente de la concentración total del fármaco.

Sobre la base de mediciones de sildenafilo en semen de voluntarios sanos 90 minutos después de una dosis se determinó que menos del 0.001 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

- **Metabolismo y Excreción:** Sildenafilo es metabolizado principalmente por las isoenzimas hepáticas microsomaes (citocromo P450) CYP3A4 (mayor ruta) y CYP2C9 (menor ruta). El

principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación, el cual es posteriormente remetabolizado. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por PDE similar a sildenafil y una potencia in vitro con PDE5 de aproximadamente 50% de la del fármaco. La concentración plasmática de este metabolito es aproximadamente un 40 % de la de sildenafil, por lo que el metabolito da cuenta de aproximadamente el 20 % del efecto farmacológico.

Luego de la administración oral o intravenosa, sildenafil es excretado como metabolitos principalmente a través de las heces (aproximadamente 80 % de la dosis oral) y en una proporción más baja en la orina (aproximadamente 13 % de la dosis oral). Valores similares de los parámetros farmacocinéticos se encontraron en voluntarios normales y en pacientes.

- Farmacocinética Geriátrica: Voluntarios sanos de 65 años o mayores presentaron un clearance de sildenafil reducido, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 40 % mayores que las vistas en sanos jóvenes (18 - 45 años).

- Farmacocinética en Insuficiencia Renal: En voluntarios con falla renal leve (Cl creat = 50 – 80 mL/min) y moderada (Cl creat = 30 – 49 mL/min), la farmacocinética luego de una dosis oral simple (50 mg) no fue alterada. En voluntarios con falla renal severa (Cl creat = < 30 mL/min), el clearance de sildenafil fue reducido, resultando en aproximadamente una duplicación del área bajo la curva (ABC) y la C.máx en comparación con individuos del mismo grupo etario sin problemas renales.

- Farmacocinética en Insuficiencia Hepática: En voluntarios con cirrosis hepática el clearance de sildenafil fue reducido, resultando en incrementos del ABC (84 %) y C.máx (47 %) en comparación con individuos del mismo grupo etario sin problemas hepáticos.

5 INDICACIONES Y USOS:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

6 CONTRAINDICACIONES:

Sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Sildenafil puede potenciar el efecto hipotensivo de nitratos, y su administración en pacientes que están usando nitratos orgánicos o dadores de óxido nítrico en cualquier forma está contraindicado.

7 REACCIONES ADVERSAS:

Hasta el momento corresponden a reacciones evaluadas en estudios clínicos controlados (n > 3700). No se tienen datos significativos de la población general.

Los efectos adversos generalmente fueron transientes y leves a moderados. En estudios controlados con placebo, la suspensión del tratamiento con sildenafil por efectos adversos

no fue significativamente diferente en relación a la suspensión del tratamiento con placebos (2.5 % vs 2.3 % respectivamente).

La incidencia de algunos efectos adversos se incrementó al aumentar la dosis.

El efecto de visión anormal también es leve y transiente. En forma predominante consiste en alteraciones de discriminación de color, aunque también puede aparecer fotosensibilidad o visión borrosa.

Se ha encontrado también que la visión anormal y la dispepsia son más comunes con dosis de 100 mg que con dosis menores. A dosis por sobre los recomendados los efectos adversos fueron similares pero generalmente de mayor frecuencia.

No se han reportado casos de priapismo.

Se han reportado otros efectos secundarios en menos del 2 % de los pacientes durante el tratamiento con sildenafil, sin embargo, su relación causal con el fármaco es incierta. Dichas reacciones involucran los sistemas cardiovascular, digestivo, hematopoyético, metabolismo, músculo esquelético, nervioso, respiratorio, urogenital, piel y anexos y órganos de los sentidos.

8 PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias:

Estudios de postmarketing han evidenciado con escasa incidencia casos de pérdida de la visión repentina, 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 los 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 tiene riesgo aumentado de presentar un nuevo episodio de NAION. Además, se debe instruir a los pacientes de solicitar atención médica inmediata si presentan una repentina pérdida de la visión en uno o ambos ojos, debido a que puede ser un episodio de neuropatía óptica isquémica no arterítica y que puede ser permanente.

El tratamiento con sildenafil requiere del diagnóstico previo de disfunción eréctil.

La eficacia de Sildenafil se ve mejorada con estimulación previa durante el juego sexual previo.

Existe un grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. Antes del tratamiento de la disfunción eréctil debe considerarse el estado cardiovascular del paciente.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil deben ser usados con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas en el pene o en pacientes con predisposición a sufrir priapismo.

No se ha establecido eficacia ni seguridad para el tratamiento combinado de la impotencia con sildenafil y algún otro fármaco con el mismo fin. El uso de sildenafil en dicha combinación no está recomendado.

Sildenafil no tiene efecto en el tiempo de sangría si se toma sólo o con aspirina. Estudios in vitro indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico. No existe información de seguridad de la terapia en pacientes con alteraciones en la coagulación o úlcera péptica activa. Sildenafil puede ser usado con precaución en estos pacientes.

Sildenafil no está indicado para ser usado en recién nacidos, niños o mujeres.

No existe evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos con dosis aproximadamente 20 y 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos, respectivamente.

No existen estudios adecuados y bien controlados con sildenafil en mujeres embarazadas. FDA lo clasifica en categoría B en embarazo, lo que significa que no se han realizado estudios controlados en seres humanos que demuestren que existe riesgo para el feto.

9 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

- Inhibidores del Citocromo P450 (CYP) hepático reducen el clearance de sildenafil: cimetidina, eritromicina, ketoconazol, itraconazol, mibefradil, todos cuando se administraron conjuntamente con sildenafil. Podría esperarse una disminución de los niveles plasmáticos de sildenafil si se administra en conjunto con inductores del CYP3A4 (rifampicina).
- No se aprecian efectos sobre la farmacocinética de sildenafil con el uso de inhibidores del CYP2C9 (tolbutamida, warfarina), CYP2D6 (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales de calcio. El ABC del N- desmetil sildenafil se incrementa (62 %) con diuréticos de asa y ahorradores de potasio y con beta bloqueadores no específicos (102 %). Se cree que este efecto en el metabolito no es clínicamente significativo.

- La biodisponibilidad de sildenafil no se ve afectada por el uso de dosis simples de antiácidos (hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio).
- Sildenafil (50 mg) no potencia el incremento del tiempo de sangría causado por aspirina (150 mg).
- Sildenafil no potencia el efecto hipotensivo del alcohol en voluntarios sanos (nivel de alcohol promedio en sangre: 0.08 %).
- No se apreció interacción entre sildenafil (100 mg) y amlodipino en pacientes hipertensos.
- Análisis de la información de seguridad han mostrado que no existe diferencia en los efectos secundarios de pacientes que toman sildenafil con o sin fármacos antihipertensivos.

10 SOBREDOSIS:

Estudio en voluntarios sanos con dosis simples de hasta 800 mg mostraron efectos similares a los efectos adversos a bajas dosis pero con un incremento de su incidencia.

En casos de sobredosificación se deben adoptar medidas generales de soporte cuando sea requerido. La alta unión a proteínas plasmáticas hace poco útil el uso de la diálisis renal.

11 POSOLOGÍA:

La dosis recomendada es de 50 mg o 100 mg por vía oral cuando sea necesario. Ésta debe ser tomada aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, puede tomarse igualmente desde cuatro hasta media hora antes de la actividad sexual. Sobre la base de su actividad y tolerancia, la dosis puede ser incrementada hasta 100 mg ó disminuida hasta 25 mg. La frecuencia de dosificación máxima recomendada es una vez al día.

12 PRESENTACIÓN:

Envase con X comprimidos recubiertos de 50 mg de Sildenafil cada uno.

13 ALMACENAMIENTO:

Mantenga en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C.