



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Citrato de sildenafil (Viagra)
Fecha de CDS que reemplaza: 24 de octubre 2013
Fecha Efectiva: 31 de agosto 2015
Versión CDS: 13.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

VIAGRA®
VIAGRA ODT®
VIAGRA® Tabletas Masticables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

VIAGRA Tabletas masticables 50 mg: cada tableta contiene citrato de sildenafil equivalente a 50 mg de sildenafil.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tableta recubierta
Tableta orodispersable
Tableta masticable

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil. Su uso requiere, evaluación diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

El sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección del pene suficiente para un desempeño sexual satisfactorio. Para que el sildenafil pueda ejercer su acción, se necesita la estimulación sexual.

4.2 Posología y método de administración

Las tabletas de sildenafil son para administración oral.

Las tabletas de sildenafil masticables son para administración oral y deben masticarse antes de su ingestión, la cual debe ser seguida de la toma de 250 mL de agua.

Uso en adultos

Tabletas recubiertas

En la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg tomada, según necesidad, cerca de 1 hora antes de la actividad sexual. Con base en la efectividad y la tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta la dosis máxima recomendada de 100 mg o disminuir hasta 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100mg. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez al día.

Tabletas orodispersables

La dosis recomendada es de 50 mg tomada, según necesidad, con el estómago vacío cerca de 1 hora antes de la actividad sexual. Con base en la efectividad y la tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta 100 mg o disminuir hasta 25 mg en forma de tabletas recubiertas. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. Para pacientes que requieran un aumento de la dosis hasta 100 mg, dos tabletas orodispersables de 50 mg se administrarán de manera secuencial. La frecuencia de dosificación recomendada máxima es de una vez por día. Existe una demora importante en la absorción cuando se toman las tabletas orodispersables con alimentos ricos en grasas en comparación con el estado en ayunas (ver sección 5.2). Las tabletas orodispersables pueden tomarse con o sin agua.

Uso en pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina = 30 - 80 mL/min).

Dado que depuración del sildenafil está reducida en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min), se debe considerar una dosis de 25 mg.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Dado que la depuración del sildenafil está reducida en pacientes con deterioro de la función hepática (p.ej. cirrosis), se debe considerar una dosis de 25 mg.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos

Dado el grado de la interacción en los pacientes que reciben terapia concomitante con ritonavir (véase la sección 4.5), se recomienda no exceder una dosis única máxima de 25 mg de sildenafil en un periodo de 48 horas.

Se debe considerar una dosis de inicio de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento concomitante con los inhibidores del CYP3A4 (p.ej. eritromicina, saquinavir, ketoconazol, itraconazol). Véase la sección 4.5.

Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben estar estables con una terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, se ha de considerar la iniciación de sildenafil en dosis más bajas (véase la sección 4.4 y la sección 4.5).

Uso en niños

Sildenafil no está indicado para uso en niños (<18 años de edad).

Uso en hombres ancianos

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes ancianos.

Método de administración

Tabletas orodispersables

La tableta orodispersable debe colocarse en la boca, sobre la lengua, donde se desintegrará con rapidez, y luego debe tragarse. Las tabletas orodispersables pueden tomarse con o sin agua, e inmediatamente luego de su retiro del blíster. Para pacientes que requieran una segunda tableta orodispersable de 50 mg para alcanzar la dosis de 100 mg, la segunda tableta debe tomarse luego de la desintegración completa de la primera tableta.

Se recomienda tomar las tabletas orodispersables con el estómago vacío.

4.3 Contraindicaciones

El uso de sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de componente de la tableta. Hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg). Se demostró que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos agudos y crónicos, y por esta razón su administración está contraindicada en pacientes que están usando al mismo tiempo donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea con regularidad o intermitentes (véase la sección 4.5).

Historia reciente de accidente isquémico-cerebral, arritmias, insuficiencia cardíaca, angina inestable, infarto de miocardio, pacientes con predisposición o antecedentes de retinopatía pigmentosa e insuficiencia hepática grave.

La co-administración de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil con estimuladores de la guanilato ciclasa, tales como riociguat, está contraindicada, ya que puede conducir potencialmente a la hipotensión sintomática.

No está indicado para uso en niños menores de 18 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

Se debe hacer una historia clínica detallada y un examen físico minucioso para hacer el diagnóstico de la disfunción eréctil, determinar las posibles causas subyacentes e identificar el tratamiento adecuado.

Existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual; por esta razón, los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil no se deben usar en hombres en quienes la actividad sexual no sea aconsejable.

En la etapa posterior al mercadeo se ha informado de eventos cardiovasculares serios, incluidos infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular y ataque isquémico transitorio en asociación temporal con el uso de sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de los pacientes tenía factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos de estos eventos se han

informado durante o poco después de la actividad sexual, y algunos poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. De otros se ha dicho que se presentaron de horas a días después del uso de sildenafil y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos guardan relación directa con el sildenafil, la actividad sexual, la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o a otros factores.

Se debe utilizar con precaución y bajo estrecha vigilancia médica en enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y en pacientes mayores de 65 años en los que usualmente hay una reducción del metabolismo del fármaco, no se recomienda utilizar el sildenafil con otros tratamientos para la disfunción eréctil.

En estudios clínicos se ha demostrado que el sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial (véase la sección 5.1). Esto reviste poca o ninguna consecuencia en la mayoría de los pacientes. No obstante, antes de prescribir sildenafil, los médicos deben de considerar con cuidado si sus pacientes aquejados de ciertas afecciones subyacentes podrían verse adversamente afectados por dichos efectos vasodilatadores, en especial en combinación con la actividad sexual. Los pacientes que tienen un aumento de la susceptibilidad a los vasodilatadores incluyen a quienes tienen obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej., estenosis aórtica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), o los que sufren en raro síndrome de atrofia multisistémica que se manifiesta por un deterioro grave del control autonómico de la presión arterial.

La neuropatía óptica isquémica anterior no arteriética (NOIA-NO), una afección poco común y una causa de disminución o pérdida de la visión, ha sido informada con escasa frecuencia en la experiencia posterior al mercadeo con el uso de todos los inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil. La mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo como bajo cociente copa a disco (“disco apiñado”), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores de la PDE5, como clase, estaba asociado con la aparición aguda de NOIA-NO. Los resultados sugieren un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de NOIA-NO dentro de 5 vidas medias del uso del inhibidor de la PDE5. Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIA-NO es de 2,5-11,8 casos por 100.000 hombres de ≥ 50 de edad por año en la población general. En caso de pérdida súbita de la visión, debe advertirse a los pacientes que deben dejar de tomar el sildenafil y consultar a su médico cuanto antes.

Los individuos que ya han experimentado NOIA-NO tienen un riesgo aumentado de recurrencia de NOIA-NO. Por lo tanto, los médicos deben discutir este riesgo con estos pacientes y el hecho de si podrían verse adversamente afectados por el uso de inhibidores de la PDE5. Los inhibidores de la PDE5, incluidos sildenafil, deben utilizarse con precaución en estos pacientes y solamente cuando los beneficios previstos sobrepasen los riesgos.

Se aconseja tener precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que toman un alfa-bloqueador, por cuanto la administración conjunta puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles (véase la sección 4.5). Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con su terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se debe considerar la iniciación del sildenafil en dosis más bajas (véase la sección 4.2). Además, los

médicos deben aconsejar a los pacientes de lo que deben hacer en el evento de que presenten síntomas de hipotensión postural.

La seguridad del sildenafil es incierta y por consiguiente no se recomienda su utilización en pacientes con enfermedad ocular hereditaria u otros trastornos retinianos. Una minoría de los pacientes que sufren de retinitis pigmentosa, un problema hereditario, tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinianas. No hay información de seguridad sobre la administración del sildenafil en pacientes con retinitis pigmentosa; por tanto, el sildenafil deberá ser administrado con precaución en estos pacientes.

Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). No hay información de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes que tienen trastornos de coagulación, trastornos hemorrágicos o ulceración péptica activa; por consiguiente, no se recomienda el uso de sildenafil en estos pacientes,

Se debe tener precaución en pacientes con trastornos hematológicos (anemia deprecursoria, mieloma múltiple o leucemia).

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben usar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene (como angulación, fibrosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie), o en pacientes aquejados de problemas que los pueden predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia).

En la experiencia posterior a la comercialización se han informado erecciones prolongadas y priapismo. En caso de una erección que perdure por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. Si no se trata el priapismo con inmediatez, se podría producir daño del tejido peniano y pérdida permanente de la potencia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de combinaciones de sildenafil con otros inhibidores de PDE5, o con otros tratamientos para la disfunción eréctil, y no se recomienda el uso de estas combinaciones.

La disminución repentina o pérdida de la audición se han reportado en un pequeño número de estudios clínicos y de posmercadeo con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo el sildenafil. La mayoría de estos pacientes tienen factores de riesgo para la disminución repentina o pérdida de la audición. No se ha establecido relación causal entre el uso de los inhibidores de PDE5 y la disminución repentina o pérdida de la audición. En caso de disminución repentina o pérdida de la audición, hay que advertir a los pacientes que deben dejar de tomar el sildenafil y consultar a su médico cuanto antes.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas o alteraciones graves de la función renal, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosificación.

Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Efectos de otros productos medicinales sobre el sildenafil

Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil está mediado principalmente por el citocromo P450, isoformas 3A4 (CYP) (ruta principal) y 2C9 (ruta secundaria). En consecuencia, los inhibidores de las isoenzimas pueden reducir la depuración del sildenafil y los inductores de las isoenzimas pueden aumentar la depuración del sildenafil.

Estudios *in vivo*:

Los análisis de la farmacocinética poblacional de los datos de los estudios clínicos indicaron una reducción de la depuración del sildenafil cuando se administró al mismo tiempo con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina).

La cimetidina (800 mg), inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, ocasionó un aumento de 56% en concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró conjuntamente con sildenafil (50 mg) en voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, inhibidor moderado del CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un aumento de 182% en la exposición sistémica al sildenafil (AUC). Además, la administración conjunta del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 140% de la $C_{máx}$ del sildenafil y un aumento del 210% en el ABC del sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del saquinavir. Véase la sección 4.2. Sería de esperar que los efectos de los inhibidores más fuertes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol fuesen mayores.

La administración conjunta con el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, que es un inhibidor del P450 de alta potencia, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 300% (4 veces) de la $C_{máx}$ del sildenafil y un aumento de 1000% (11 veces) del ABC del sildenafil plasmático. A las 24 horas, los niveles plasmáticos del sildenafil todavía estaban cerca de 200 ng/mL, comparados con cerca de 5 ng/mL cuando el sildenafil se dio solo. Esto guarda concordancia con los marcados efectos del ritonavir sobre una amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del ritonavir. Véase la sección 4.2.

Cuando la dosis de sildenafil en sujetos que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 se administró como está recomendado, la máxima concentración plasmática libre del sildenafil no superó los 200 nM en ningún individuo y fue constantemente bien tolerado. Las dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectó la biodisponibilidad del sildenafil.

En un estudio de voluntarios masculinos sanos, la coadministración del antagonista de la endotelina, bosentán, (un inductor de la CYP3A4 [moderado], y CYP2C9 y posiblemente de la CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en 62,6% y 55,4% de disminución en ABC y $C_{máx}$, respectivamente, del sildenafil. El sildenafil aumentó el ABC y el $C_{máx}$ en 49,8% y 42% de bosentan, respectivamente. Se espera que la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como la rifampicina, genere mayores disminuciones en las concentraciones plasmáticas del sildenafil.

Los datos de farmacocinética de los pacientes de los estudios clínicos no mostraron efecto sobre la farmacocinética del sildenafil de los inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), los inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos

relacionados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y bloqueadores de los canales del calcio.

En voluntarios sanos de sexo masculino no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina 500 mg al día durante 3 días) sobre ABC, C_{máx.}, T_{máx.}, constante de la tasa de eliminación, o vida útil subsiguiente del sildenafil o su principal metabolito circulante.

Efectos del sildenafil sobre otros productos medicinales

Estudios *in vitro*:

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC₅₀ >150 µM) del citocromo P450.

Dadas las concentraciones plasmáticas pico del sildenafil de cerca de 1 µM después de las dosis recomendadas, es poco probable que el sildenafil altere la depuración de sustratos de las isoenzimas.

Estudios *in vivo*:

Se ha demostrado que el sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos agudos y crónicos. En consecuencia, está contraindicado el uso de donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos, o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea regular o intermitente con sildenafil (véase la sección 4.3).

En tres estudios específicos de interacción fármaco-fármaco, el alfa-bloqueador doxazosin (4 mg y 8 mg) y el sildenafil (25 mg, 50 mg, o 100 mg) se administraron al mismo tiempo a pacientes con hiperplasia prostática benigna (BF) estabilizados con terapia con doxazosin. En estas poblaciones de estudio se observaron reducciones adicionales promedio de presión arterial supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, y 8/4 mmHg, y reducciones adicionales promedio de presión arterial de pies 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, y 4/5 mmHg, respectivamente,. Cuando se administraron sildenafil y doxazosin al mismo tiempo a pacientes estabilizados con terapia con doxazosin, se produjeron unos pocos informes de pacientes que experimentaron hipotensión sintomática postural. Estos informes incluyeron mareo y vértigo, pero no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes que toman terapia con alfa-bloqueadores puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles. (Véase la sección 4.2 Posología y método de administración y sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

No se demostraron interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50mg) conjuntamente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos los cuales son metabolizados por el CYP2C9.

El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, ambos los cuales son sustratos del CYP3A4 (véase arriba, **Efectos de otros productos medicinales sobre el sildenafil**).

El sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un aumento del 49,8% en el ABC de bosentán y del 42% en la C_{máx} de bosentán (125 mg dos veces al día) (véase arriba, **Efectos de otros productos medicinales sobre el sildenafil**).

El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangría causado por la aspirina (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con niveles promedio máximos de alcohol en sangre de 0,08% (80 mg/dL).

No se observó interacción cuando se administró sildenafil (100 mg) conjuntamente con amlodipino en pacientes hipertensos. La reducción adicional promedio de la presión arterial supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

El análisis de la base de datos de seguridad no mostró diferencia en el perfil de efectos secundarios en pacientes que toman sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El sildenafil no está indicado en mujeres.

No se encontraron efectos teratogénicos, deterioro de la fertilidad o efectos adversos sobre el desarrollo peri/postnatal en estudios de reproducción en ratas y conejos luego de la administración oral del sildenafil.

No se han hecho estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

No se ha estudiado el efecto del sildenafil sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Los eventos adversos en general fueron transitorios y de intensidad leve a moderada.

En estudios con dosis fijas, la incidencia de algunos eventos adversos aumentó con la dosis.

La naturaleza de los eventos adversos observados en los estudios con dosis flexibles, que reflejan más de cerca el régimen recomendado de dosificación, fue similar al de los estudios con dosis fijas.

Se puede observar que las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor de cabeza y ruborización.

Reacciones adversas clasificadas por Órganos y Sistemas (SOC) y categorías de frecuencia (CIOMS), listadas en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 y <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 y <1/100)	Raro (≥1/10000 y <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.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100 y <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 y <1/100)	Raro (≥1/10000 y <1/1000)
Trastornos oculares		Visión borrosa; Perturbación visual; Cianopsia.	Dolor ocular; Fotofobia; Fotopsia; Cromatopsia; Hiperemia ocular; Resplandor visual.	Edema ocular; Hinchazón en los ojos; Ojo seco; Astenopía; Visión de halos; Xantopsia; Eritropsia; Trastorno ocular; Hiperemia conjuntival; Irritación en los ojos; Sensación anormal en el ojo; Edema del párpado.
Trastornos cardíacos			Taquicardia; Palpitaciones.	
Trastornos vasculares		Sofocos; Ruborización.	Hipotensión.	
Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios		Congestión nasal.	Epistaxis; Congestión de los senos paranasales.	Opresión en la garganta; Sequedad nasal, Edema nasal.
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Dispepsia.	Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Vómitos; Dolor abdominal superior; Sequedad bucal.	Hipoestesia oral.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			Erupción	
Trastornos óseos, del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Mialgia; Dolor en las extremidades.	
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas				Priapismo ; Aumento en las erecciones.
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			Acaloramiento.	Irritabilidad.
Pruebas complementarias			Aumento de la frecuencia cardíaca.	

*Informado solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización.

En dosis por encima del intervalo de dosis recomendado, los eventos adversos fueron similares a los que se detallan arriba pero en general se informaron con más frecuencia.

En un análisis de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo que abarcaron más de 700 personas-años de observación con placebo y más 1300

personas-años con sildenafil, no hubo diferencias en la tasa de incidencia de infarto de miocardio (MI) o en el índice de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibieron sildenafil comparados con los que recibieron placebo. Las tasas de IM fueron de 1,1 por cada 100 personas-años para los hombres que recibieron sildenafil y para los que recibieron placebo. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron de 0,3 por cada 100 personas-años para los hombres que recibieron sildenafil y los que recibieron placebo.

4.9 Sobredosis

En estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas pero las tasas de incidencia y la gravedad aumentaron.

En casos de sobredosis se deberán tomar las medidas convencionales de soporte que se requieran.

No es de esperar que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil se une estrechamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina por la orina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El sildenafil, una terapia oral para la disfunción eréctil, es la sal citrato del sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato cíclico de guanósina (cGMP).

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

Entonces, el NO activa la enzima ciclasa de guanilato, lo cual da lugar a una elevación de los niveles del monofosfato cíclico de guanósina (cGMP), que causa la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y permite el influjo de sangre.

El sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero intensifica el efecto del óxido nítrico (NO) al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que 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 el sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso, lo cual da lugar a la relajación del músculo liso y al influjo de sangre hacia el cuerpo cavernoso.

El sildenafil a las dosis recomendadas no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

Los 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 para PDE6, >80 veces para PDE1, >700 veces para PDE2, PDE3, y PDE4, PDE7 - PDE11).

La selectividad de cerca de 4,000 veces para la PDE5 frente a PDE3 es importante porque la PDE3 está implicada en el control de contractilidad del músculo cardíaco.

Estudios clínicos

Cardiacos

Las dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg no produjeron cambios clínicamente importantes en los EKG de voluntarios sanos de sexo masculino.

Las disminuciones máximas promedio de la presión arterial sistólica de pies luego de las dosis orales de 100 mg fueron de 8,3 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica de pies fue de 5,3 mmHg.

Se registraron efectos más pronunciados pero igualmente transitorios sobre la presión arterial en pacientes que recibieron nitratos concomitantes (véase la sección 4.3 y la sección 4.5).

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis única oral de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con enfermedad coronaria grave (CAD) (>70% estenosis de por lo menos una arteria coronaria), las presiones arteriales sistólica y diastólica promedio en reposo disminuyeron en 7% y 6%, respectivamente comparadas con los valores iniciales. La presión sistólica media en la arteria pulmonar disminuyó 9%. El sildenafil no mostró efecto sobre el gasto cardiaco, y no afectó el flujo sanguíneo a través de arterias coronarias estenosadas y dio lugar a mejora (cerca de 13%) de la reserva de flujo coronario inducido por adenosina (tanto en arterias estenosadas como de referencia).

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable, que estaban tomando sus medicaciones antianginosas usuales (excepto nitratos) hicieron esfuerzo físico hasta cuando presentaron angina limitante. La duración del ejercicio en la banda sinfín fue más prolongada en grado estadísticamente significativo (19,9 segundos; intervalo de confianza del 95%: 0,9 – 38,9 segundos) en los pacientes evaluables que habían tomado una dosis única de 100 mg de sildenafil comparados con los pacientes que habían tomado una dosis única de placebo. Los tiempos promedio de ejercicio (ajustados por el valor inicial) hasta la aparición de la angina limitante fueron de 423,6 y 403,7 segundos para sildenafil y placebo, respectivamente.

Se llevó a cabo un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexibles (sildenafil hasta 100 mg) en hombres (N = 568) con disfunción eréctil e hipertensión arterial que tomaban dos o más agentes antihipertensivos. El sildenafil mejoró las erecciones en 71% de los hombres comparado con 18% en el grupo de placebo, y 62% de los intentos de coito resultó exitoso con el sildenafil comparado con 26% con el placebo. La incidencia de eventos adversos concordó con las observaciones en otras poblaciones de pacientes, así como en los sujetos que tomaban tres o más agentes antihipertensivos.

Visual

Se detectaron diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde) en algunos sujetos con el uso de la prueba de 100 colores de Farnsworth-Munsell 60 minutos después de una dosis de 100 mg, sin efectos evidentes 120 minutos después de la dosis. El mecanismo propuesto para este cambio de la discriminación del color está relacionado con la inhibición de la PDE6, la cual está implicada en la cascada de la fototransducción de la retina. Los estudios *in vitro* muestran que el sildenafil es 10 veces menos potente contra la PDE6 que contra la PDE5. El sildenafil no tiene efecto sobre la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la electroretinografía, la presión intraocular, o pupilometría.

En un estudio controlado con placebo, cruzado en pacientes con degeneración macular documentada relacionada con la edad (n = 9), el sildenafil (dosis única, 100 mg) fue bien tolerado y no mostró cambios clínicamente significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, cuadrícula de Amsler, discriminación del color, simulación de semáforos, perímetro de Humphrey y fotoesfuerzo).

Eficacia

La eficacia y seguridad del sildenafil se evaluaron en 21 estudios aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo de hasta 6 meses de duración. El sildenafil se administró a más de 3000 pacientes con edades de 19-87 años, con DE de diversas etiologías (orgánica, psicógena, mixta). La eficacia se evaluó mediante pregunta de valoración global, diario de erecciones, índice internacional de función eréctil (IIEF, a un cuestionario validado de la función sexual) y cuestionario para la pareja.

La eficacia del sildenafil, determinada como la capacidad de alcanzar y mantener una erección suficiente para el coito, se demostró en todos los 21 estudios y se mantuvo en los estudios de extensión a largo plazo (un año). En estudios con dosis fijas, las proporciones de pacientes que informaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fueron de 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) comparados con 25% con placebo. Además de las mejoras de la disfunción eréctil, el análisis del IIEF mostró que el tratamiento con sildenafil también mejoró los dominios de orgasmo, satisfacción con el coito y satisfacción en general.

En todos los estudios las proporciones de pacientes que informaron mejoras con el sildenafil fueron de 59% de los pacientes diabéticos, 43% de los pacientes de prostatectomía radical y 83% de los pacientes con lesión de la médula espinal (frente a 16%, 15% y 12% con placebo, respectivamente).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del sildenafil es proporcional a la dosis en el intervalo de la dosis recomendada. Se elimina de predominio por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P450 3A4) y se convierte a un metabolito activo que tiene propiedades similares a las del fármaco primario, el sildenafil.

Absorción

El sildenafil se absorbe con rapidez después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta promedio de 41% (intervalo 25-63%).

El sildenafil inhibe la enzima PDE5 humana *in vitro* en 50% a una concentración de 3,5 nM. En el hombre, la concentración plasmática libre promedio máxima del sildenafil después de una dosis única oral de 100 mg es de cerca de 18 ng/mL, o 38 nM.

Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan dentro de los 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) de la dosificación oral en estado de ayuno.

Tabletas recubiertas

Cuando el sildenafil tabletas recubiertas se toma con una comida alta en grasas, la tasa de absorción de sildenafil se reduce, con un retardo promedio de la $T_{m\acute{a}x}$. de 60 minutos y una reducción promedio de la $C_{m\acute{a}x}$. de 29%; no obstante, el grado de la absorción no se vio afectado significativamente (el ABC disminuyó 11%).

Tabletas orodispersables

En un estudio clínico en 36 hombres sanos de 45 años de edad o mayores, se administraron tabletas orodispersables de sildenafil 50 mg sin agua y se observó que eran bioequivalentes a las tabletas recubiertas de sildenafil 50 mg. En el mismo estudio, el ABC no sufrió cambios pero la media de $C_{m\acute{a}x}$ fue un 14% menor cuando se administraron tabletas orodispersables de sildenafil 50 mg con agua en comparación con las tabletas recubiertas de sildenafil 50 mg.

Cuando las tabletas orodispersables de sildenafil se tomaron con alimentos de alto contenido graso, la tasa de absorción de sildenafil se redujo (la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ sufrió una demora de aproximadamente 3,4 horas y la media de $C_{m\acute{a}x}$ se redujo alrededor de un 59%) en comparación con la administración de tabletas orodispersables de sildenafil en condiciones de ayuno.

Distribución

El volumen promedio de distribución del estado de equilibrio (V_{ss}) del sildenafil es de 105 L, lo cual indica su distribución dentro de los tejidos.

El sildenafil y su principal metabolito circulante N-desmetilado están unidos aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas.

La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del fármaco.

Con base en mediciones del sildenafil en el semen de voluntarios sanos 90 minutos después de la dosis, menos de 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo

El sildenafil es depurado ante todo por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria).

El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación del sildenafil, y él mismo es objeto de ulterior metabolismo.

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

En voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de cerca de 40% de las que se observan con el sildenafil.

El metabolito N-desmetilado se metaboliza aún más, con una vida media terminal de cerca de 4 horas.

Eliminación

La depuración corporal total del sildenafil es de 41 L/h con una vida media de fase terminal resultante de 3-5 horas. Después de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta en forma de metabolitos sobre todo por las heces (cerca de 80%

de la dosis oral administrada) y en menor grado en la orina (cerca de 13% de la dosis oral administrada).

Estudio de Bioequivalencia de citrato de Sildenafil en tabletas masticables.

Estudio aleatorizado, abierto, en 3 periodos y 6 secuencias de cruce, en hombres voluntarios sanos entre 18 y 40 años en México, cuyo objetivo era comparar la farmacocinética (PK) y bioequivalencia (BE) de dos formulaciones de sildenafil: sildenafil 100 mg tabletas masticables administrada con 250 mL de agua o sin agua, y comparar cada una con 100 mg de Viagra® administrada con agua. Las dosis fueron administradas después de un periodo de ayuno de toda la noche. Se midieron signos vitales y se tomaron muestras de sangre para la determinación de la farmacocinética antes y durante 16 horas de la administración de la tableta. Las concentraciones plasmáticas de sildenafil fueron determinadas utilizando un método validado de cromatografía líquida de alta resolución.

Los resultados mostraron que las variables de concentración plasmática media medida en el tiempo, del citrato de sildenafil en tabletas masticables que se ingieren con agua, eran casi superponibles con Viagra. La tableta masticable tomada sin agua en cambio dio lugar a una tasa de absorción más lenta, que se refleja en una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración máxima) en comparación con Viagra o las tabletas masticables de sildenafil tomadas con agua. El $T_{m\acute{a}x}$ promedio (tiempo en alcanzar la concentración máxima) fue más bajo para la tableta masticable al tomarse con agua en comparación con Viagra o la tableta tomada sin agua.

En conclusión, las tabletas masticables de citrato de sildenafil tomadas con agua tienen un perfil farmacocinético similar a la presentación convencional de Viagra. Cuando se toma sin agua, la tableta masticable tiene una $C_{m\acute{a}x}$ menor (reducido en aproximadamente un 22%), y un $T_{m\acute{a}x}$ más lento (1,75 h frente a 1,0 h). Viagra y las tabletas de citrato de sildenafil masticables con agua, cumplieron los criterios de bioequivalencia (IC 90% entre 80 y 125%) y de área bajo la curva (ABC). La tecnología de enmascaramiento del sabor usado en esta nueva formulación tuvo éxito haciendo que el citrato de sildenafil masticable fuera apetecible y bien tolerado, con eventos adversos consistentes con el perfil de seguridad de Viagra, y demostró perfiles de farmacocinética, bioequivalencia y tolerabilidad similares a Viagra.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:

Ancianos

Los voluntarios ancianos sanos (65 años o más) tuvieron una reducción de la depuración del sildenafil, que dio lugar a concentraciones plasmáticas cerca de 90 % más altas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilado comparadas con las observadas en voluntarios jóvenes sanos (18-45 años). Debido a diferencias en la edad en la unión a las proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente de la concentración plasmática de sildenafil libre fue de cerca de 40 %.

Insuficiencia renal

Los voluntarios ancianos sanos (65 años o más) tuvieron una reducción de la depuración del sildenafil. En voluntarios con deterioro leve (depuración de creatinina = 50-80 mL/min) y moderado (depuración de creatinina = 30-49 mL/min) de la función renal, la farmacocinética de una dosis única oral de sildenafil (50 mg) no se alteró.

En voluntarios con deterioro grave (depuración de creatinina = <30 mL/min) de la función renal, la depuración del sildenafil se redujo, dando lugar a la casi duplicación

del ABC (100%) y la C_{máx.} (88%) comparadas con voluntarios pareados por edad sin deterioro de la función renal (véase la sección 4.2).

Además, los valores de ABC y C_{máx.} del metabolito N-desmetilado aumentaron en grado significativo a 200% y 79% respectivamente en sujetos con deterioro grave de la función renal comparados con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B), la depuración del sildenafil se redujo, dando lugar a aumentos del ABC (85%) y la C_{máx.} (47%) comparados con los de voluntarios pareados por edad sin deterioro de la función hepática (véase la sección 4.2). No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con deterioro grave de la función hepática (clase C de Child Pugh).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se revelaron evidencias de carcinogenicidad relacionada con el fármaco en un estudio de 24 meses de duración en ratas en dosis de hasta 42 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) en mg/kg y cerca de cinco veces la MRHD en mg/m²) y en un estudio de 18-21 meses en ratones con dosis de hasta 21 veces la MRHD en mg/kg (cerca de dos veces el MRHD en mg/m²).

Las pruebas de mutagenicidad bacteriana e *in vivo* fueron negativas.

No hubo efecto sobre la motilidad o la morfología de los espermatozoides después de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.