



22414/15122015
22415/15122015

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Viagra Comprimidos recubiertos 50 mg
Viagra Comprimidos recubiertos 100 mg
(Citrato de Sildenafil)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VIAGRA[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Comprimidos recubiertos en forma de rombo, azules, equivalentes a 50 mg y 100 mg de sildenafil para administración oral. Marcados "PFIZER" en uno de los lados y "VGR 50" o "VGR 100" en el otro lado.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección del pene suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Para que sildenafil sea efectivo, se requiere estimulación sexual.

4.2. Posología y método de administración

Los comprimidos de sildenafil son para administración oral.

Uso en adultos

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada es 50 mg administrados según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerancia, la dosis puede ser incrementada a una dosis máxima recomendada de 100 mg o disminuida a 25 mg. La dosis máxima recomendada es 100 mg. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez al día.



22414/15122015
22415/15122015

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

Dado que el clearance del sildenafil es reducido en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min) se debe considerar una dosis de 25 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia de la función hepática

Dado que el clearance del sildenafil disminuye en pacientes con insuficiencia hepática (como cirrosis) se debe considerar una dosis de 25 mg.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos

Dada la importancia de la interacción en pacientes que reciben terapia 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 en un período de 48 horas.

Para pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (como eritromicina, saquinavir, ketoconazol, itraconazol) se recomienda iniciar la terapia con una dosis de 25 mg. (Ver sección 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Con el fin de minimizar el potencial de desarrollar hipotensión postural, los pacientes deberían ser estabilizados en su terapia con 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 para su 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 hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este medicamento.

Se ha demostrado que sildenafil potencia los efectos hipotensores agudos y crónicos de los nitratos y su administración a pacientes que reciben terapias simultáneas con



22414/15122015

22415/15122015

generadores 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 co-administración de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores de la guanilato ciclase, tales como riociguat, está contraindicada, ya que puede conducir potencialmente a hipotensión sintomática.¹²

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Una historia médica completa y un examen físico minucioso deben ser llevados a cabo para diagnosticar la presencia de disfunción eréctil, determinar las causas subyacentes potenciales e identificar el tratamiento apropiado.

Existe un cierto riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual, por lo tanto los especialistas podrían considerar evaluar 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 es aconsejable.

Eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular y ataque isquémico transitorio han sido informados en la post-comercialización en asociación temporal con el uso de sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Muchos de estos acontecimientos fueron reportados que ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual, y algunos fueron reportados que ocurrieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. Otros fueron reportados que ocurrieron en horas o días después del uso de sildenafil y de la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente a sildenafil, a la actividad sexual, a la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores o a otros factores.

En ensayos clínicos se ha demostrado que sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que causan una disminución transitoria de la presión arterial (ver sección 5.1 **Propiedades Farmacodinámica**). Esto ocasiona pequeñas o ninguna consecuencia 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 incluidos aquellos con obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), o aquellos con un síndrome poco común de atrofia sistémica múltiple manifestado como una insuficiencia autonómica severa del control de la presión arterial.



22414/15122015
22415/15122015

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. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores PDE5, como familia, estaba asociado con síntomas agudos de NOIANA⁵. El resultado sugirió un aumento del doble del riesgo de NOIANA aproximadamente con el uso de alrededor de 5 vidas medias del inhibidor. Basado en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIANA es de 2.5-11.8 casos por cada 100.000 casos en hombres ≥ 50 por año en la población general. Los pacientes deben ser advertidos que en caso de pérdida de visión repentina, dejen de tomar sildenafil y consulten a un médico inmediatamente.

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.

Se recomienda especial cuidado cuando se administre sildenafil a pacientes que utilicen bloqueadores alfa ya que dicha co-administración 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 estar hemodinamicamente estable con su terapia de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se debería considerar bajas dosis de sildenafil al comenzar la terapia (ver sección 4.2 **Posología y método de administración**). Además, los médicos deberían informar a los pacientes acerca de las acciones a tomar en caso que se presenten síntomas de hipotensión postural.

Una minoría de pacientes con la condición hereditaria de retinitis pigmentosa, presentan desórdenes genéticos de las fosfodiesterasas retinales. No hay información de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con retinitis pigmentosa, por lo tanto sildenafil debe ser administrado con precaución en estos pacientes.

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante de nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). No hay información de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con alteraciones hemorrágicas o úlcera péptica activa; por lo tanto debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil deberían ser utilizados con precaución en pacientes que sufren deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que presenten ciertas



22414/15122015
22415/15122015

condiciones que puedan predisponerlos a priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Erecciones prolongadas y priapismo han sido reportados con sildenafil en la experiencia post-comercialización. En el caso de que una erección persista por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediata. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede resultar dañado el tejido del pene y la potencia puede ser perdida permanentemente.

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

Una disminución o pérdida repentina de la audición ha sido reportada en un número reducido de casos post-comercializaciones y de ensayos clínicos con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluyendo sildenafil. La mayoría de estos pacientes tenía factores de riesgo para la disminución o pérdida repentina de audición. No se ha establecido una relación de causalidad entre el uso de inhibidores PDE5 y la disminución o pérdida repentina de la audición. En caso de disminución o pérdida repentina de la audición los pacientes deben ser advertidos que dejen de tomar sildenafil y consulten inmediatamente a un médico

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otras drogas sobre sildenafil

Estudios *in vitro*:

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

Estudios *in vivo*:

Los análisis de farmacocinética poblacional, provenientes de la información obtenida en ensayos clínicos, demuestran una reducción en el clearance del sildenafil cuando se co-administra con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina y cimetidina).

Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 y un inhibidor no específico de CYP3A4, produjo un incremento de 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se co-administró con sildenafil (50 mg) a pacientes saludables.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado¹⁰ del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces al día durante 5 días) se produjo un incremento de 182% en el área bajo la curva (ABC) de sildenafil. Además, la co-administración de saquinavir, un inhibidor de la proteasa del



22414/15122015
22415/15122015

VIH, que además es un inhibidor del CYP3A4, en estado estacionario (1200 mg tres veces al día) con sildenafil (dosis única de 100 mg), dio lugar a una elevación de 140% en la concentración máxima (C_{máx}) de sildenafil y de 210% en el área bajo la curva (ABC). Sildenafil no tuvo efectos en la farmacocinética de saquinavir. (Ver sección 4.2 **Posología y método de administración**). Podrían esperarse mayores efectos con los inhibidores más potentes del CYP3A4, como ketoconazol e itraconazol.

La administración concomitante de ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, el cual es un potente inhibidor de P450, en estado estacionario (500 mg dos veces al día) con sildenafil (dosis única de 100 mg), produjo un incremento del 300% (4 veces) en la concentración máxima (C_{máx}) de sildenafil y de 1000% (11 veces) en el área bajo la curva (ABC) plasmática de sildenafil en plasma. 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 del citocromo P450. Sildenafil no tuvo efectos sobre el comportamiento farmacocinético de ritonavir. (Ver sección 4.2 **Posología y método de administración**).

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

En un estudio de voluntarios masculinos sanos, la coadministración de un antagonista de endotelina, bosentan (un inductor de CYP3A4 [moderado], CYP2C9 y posiblemente CYP2C19) al estado estacionario (125 mg dos veces al día) con sildenafil al estado estacionario (80 mg tres veces al día) resulta en una disminución de un 62,6% y 55,4% en el ABC y C_{máx} de sildenafil, respectivamente. Sildenafil aumenta el ABC y la C_{máx} de bosentan en un 49,8% y 42%, respectivamente. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, es esperable que cause importantes disminuciones de las concentraciones plasmáticas de sildenafil.¹¹

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

En voluntarios masculinos sanos, no hubo evidencia de efectos de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el área bajo la curva (ABC), C_{max}, T_{max}, constante de eliminación, o sobre la vida media posterior del sildenafil o su mayor metabolito circulante.

Efectos de sildenafil sobre otros fármacos



22414/15122015
22415/15122015

Estudios *in vitro*:

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

Dado que los peak de las concentraciones plasmáticas de sildenafil son aproximadamente 1 µM después de la administración de las dosis recomendadas, es improbable que sildenafil modifique el clearance de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*:

Se ha demostrado que sildenafil potencia los efectos hipotensores agudos y crónicos de los nitratos. 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 droga-droga se administraron concomitantemente un bloqueador alfa doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25, 50 ó 100 mg) a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizados con la terapia de doxazosina. En estas poblaciones en estudio, se observó una reducción adicional promedio de la presión arterial en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg y una reducción adicional promedio de la presión arterial en posición de pie de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administró simultáneamente sildenafil y doxazosina a pacientes ya estabilizados con una terapia de doxazosina, los reportes de hipotensión postural sintomática fueron infrecuentes. Estos reportes incluían síntomas tales como mareos y vértigos pero no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes que reciben una terapia con bloqueadores alfa podría conducir a hipotensión sintomática en algunos individuos susceptibles. (Ver sección 4.2 **Posología y método de administración** y la sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

No se observaron interacciones significativas cuando sildenafil (50 mg) fue co-administrado con tolbutamida (250 mg) o wafarina (40 mg), ambas metabolizadas por el CYP2C9.

Sildenafil (100 mg) no afectó el estado estacionario farmacocinético de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del CYP3A4 (ver arriba, **Efectos de otras drogas sobre sildenafil**).

Sildenafil al estado estacionario (80 mg tres veces al día) aumentó un 49,8% el ABC y un 42% la C_{máx} de bosentan (125 mg dos veces al día) (ver arriba, **Efectos de otras drogas sobre sildenafil**).¹¹

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

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



22414/15122015
22415/15122015

No se observó ninguna interacción cuando sildenafil (100 mg) fue co-administrado con amlodipino en pacientes hipertensos. El promedio de reducción de la presión arterial en posición supina fue 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 en pacientes que recibieron un tratamiento con sildenafil con o sin droga antihipertensiva.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Sildenafil no está indicado para ser utilizado en mujeres.

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

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

4.8. Reacciones Adversas

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

En los estudios de dosis fijas, la incidencia de ciertos efectos adversos se incrementó con 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 más comúnmente reportados fueron: dolores de cabeza y ruborización.



22414/15122015
22415/15122015

Tabla 1: RAM y frecuencias numéricas por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema.¹⁰

Clase de órgano o sistema	Termino de RAM	Frecuencia (%)
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
	Astenopía	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



22414/15122015
22415/15122015

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



22414/15122015
22415/15122015

También fueron reportados durante la vigilancia post-comercialización con una frecuencia rara entre 1/10000 y 1/1000:

- Ataque
- Ataque recurrente
- Priapismo

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 de ensayos clínicos controlados con placebo doble ciego, que incluían más de 700 personas/año bajo observación con placebo y más de 1300 personas/año tratadas con sildenafil, no se observaron diferencias en la tasa de la incidencia de infarto de miocardio (IM) o en la tasa de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibían sildenafil en comparación con aquellos que recibían placebo. Las tasas de IM fueron de 1,1 por cada 100 personas/año para hombres tratados con sildenafil y en aquellos tratados con placebo. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron de 0,3 por cada 100 personas/año en hombres que recibieron sildenafil y en aquellos que recibieron placebo.

4.9. Sobredosis

En estudios realizados con pacientes voluntarios sanos tratados con dosis de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a aquellos observados con dosis más bajas, pero la tasa de incidencia y gravedad incrementó.

En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas estándares de apoyo que sean requeridas.

No se espera 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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Sildenafil es una terapia oral para el tratamiento de la disfunción eréctil, es la sal citrato de sildenafil, el cual es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanósina cíclico (GMPc) específico para la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5).

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

En consecuencia, el óxido nítrico (NO) activa la enzima guanilato ciclasa, lo cual aumenta los niveles de monofosfato de guanósina cíclico (GMPc), produciendo la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y permitiendo el flujo de la sangre.



22414/15122015
22415/15122015

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.

Sildenafil no tiene efectos en ausencia de estimulación sexual a las dosis recomendadas.

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

La selectividad aproximadamente 4000 veces mayor para PDE5 en comparación con PDE3 es importante debido a que 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 clínicamente relevantes 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. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en posición supina fue de 5,3 mmHg.

Efectos mayores pero transitorios similares sobre la presión arterial fueron registrados en pacientes que recibieron concomitantemente nitratos (ver sección 4.3 **Contraindicaciones** y sección 4.5 **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil

y angina estable, que estaban tomando sus medicamentos antianginosos regulares (excepto nitratos) fueron ejercitados hasta que se presentó un episodio de angina limitante. La duración de la prueba de esfuerzo fue más larga en una forma estadísticamente significativa (19,9 segundos; intervalo de confianza 95%: 0,9-38,9 segundos) en los pacientes evaluados que habían ingerido una dosis única de sildenafil de 100 mg comparados con los pacientes que habían ingerido una dosis única de placebo. La duración promedio del ejercicio (ajustados para el punto de referencia) para el inicio de la angina limitante fueron 423,6 y 403,7 segundos para sildenafil y 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. Sildenafil mejoró la erección en 71% de los pacientes en comparación con 18% de los pacientes que recibían el placebo y el 62% de los intentos de coito fueron exitosos con sildenafil comparado con un 26% con placebo. La incidencia de los efectos adversos fue consistente con las observaciones especificadas en otras poblaciones de pacientes, así como en los individuos que tomaban tres o más agentes antihipertensivos.

Visuales

Se detectó una leve y transitoria diferencia en la discriminación de colores (entre el azul y el verde) en algunos pacientes usando la prueba de colores de Farnsworth-Munsell 100 tonalidades, 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 PDE6, que está involucrada con la cascada de fototransducción de la retina. Estudios *in vitro* demuestran que sildenafil es 10 veces menos potente contra PDE6 que contra PDE5. Sildenafil carece de efectos sobre la agudeza visual, sensibilidad de contrastes, electroretinogramas, presión intraocular o pupilometría.

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

Eficacia

Se estudió la eficacia y la seguridad de sildenafil en 21 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, con una duración de 6 meses. Se administró sildenafil a más de 3.000 pacientes con edades entre 19-87 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, un cuestionario validado de función sexual) y un cuestionario para la pareja sexual.



22414/15122015
22415/15122015

La eficacia de sildenafil se determinó mediante la capacidad para obtener y mantener una erección del pene suficiente como para tener relaciones sexuales. Se demostró en 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 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg), en comparación con 25% tratado con placebo. Además de mejoras en la disfunción eréctil, el análisis del IIFE mostró que el tratamiento con sildenafil también mejoró el dominio del orgasmo, el grado de satisfacción de las relaciones sexuales y el placer en general.

A través de todos los estudios, la proporción de pacientes que reportaron mejoras con sildenafil fue 59% en pacientes diabéticos, 43% en pacientes con prostatectomía radical y 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 del rango de la dosis recomendada.

Se elimina predominantemente a través del metabolismo hepático (principalmente 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 promedio de 41% (rango entre 25-63%).

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

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

Cuando se toma sildenafil simultáneamente con una comida rica en grasas, disminuye la tasa de absorción, presentándose un retardo promedio de 60 minutos en el Tmax y una disminución en promedio de 29% en la Cmax, Sin embargo, el grado de absorción no se vio afectado significativamente (ABC disminuyó un 11%).

Distribución

El promedio del volumen de distribución de sildenafil en estado estacionario (Vss) es de 105 L, lo que demuestra su distribución en los tejidos.

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



22414/15122015
22415/15122015

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

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.

En voluntarios sanos, 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 41 L/h con una vida media de fase terminal de 3-5 horas. Luego de la administración oral o intravenosa, 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 voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o mayores), se observó una disminución en la depuración de sildenafil, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 90% mayores de sildenafil y el metabolito activo N-desmetilo comparado a aquellas observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años). Debido a las diferencias en edad en la unión a proteínas plasmáticas, el correspondiente incremento en la concentración plasmática de sildenafil libre fue aproximadamente 40%

Insuficiencia renal

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



22414/15122015
22415/15122015

En voluntarios con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 30 mL/min) la depuración de sildenafil se redujo, aumentando aproximadamente al doble el área bajo la curva (100%) y la Cmax (88%) en comparación con los pacientes en edades similares que no padecían de insuficiencia renal (ver sección 4.2 **Posología y método de administración**).

Además, en sujetos con insuficiencia renal grave, los valores de ABC y Cmax del metabolito N-desmetilo fueron significativamente aumentados 200% y 79%, respectivamente, en comparación con sujetos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B) se observó una disminución en la depuración del sildenafil, incrementándose el área bajo la curva (85%) y la Cmax (47%), en comparación con voluntarios en edades similares sin insuficiencia hepática. (ver sección 4.2 **Posología y método de administración**). La farmacocinética de sildenafil en pacientes con función hepática gravemente alterada (Child Pugh C) no ha sido estudiada.

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

No se observó evidencia de carcinogenicidad relacionada con el uso de esta droga en un estudio de 24 meses en ratas usando dosis hasta 42 veces mayores a la Máxima Dosis Recomendada en Humanos (MDRH), basándose en mg/kg (aproximadamente 5 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos, basándose en mg/m²); y en un estudio de 18-21 meses llevado a cabo con ratones, usando dosis 21 veces mayores a la MDRH, basándose en mg/kg (aproximadamente dos veces la MDRH, basándose en mg/m²), no se revelaron evidencias de carcinogenicidad relacionada con el medicamento.

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 una dosis única oral de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes: Celulosa microcristalina, Fosfato ácido de calcio anhidro, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Lactosa, Dióxido de titanio, Triacetina, Colorante FD y C N° 2 laca alumínica, c.s.

6.2 Incompatibilidad

No se conoce.



22414/15122015
22415/15122015

6.3 Período de eficacia

36 meses (para blister de aluminio PVC/ Poliamida, con respaldo de aluminio y blister de PVC/ polietileno/ aclar con respaldo de aluminio)

48 meses (para blister de aluminio aclar con respaldo de aluminio)

6.4 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Estuche de cartulina impreso, que contiene blister de aluminio PVC/ poliamida, con respaldo de aluminio.

Estuche de cartulina impresa con blister de PVC/ polietileno/ aclar con respaldo de aluminio revestido con barniz termosellable.

Estuche de cartulina impresa con frasco de polietileno de alta densidad y tapa de polipropileno.

Estuche de cartulina impreso, que contiene blister de aluminio/ aclar con respaldo de aluminio.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 13.0

Para mayor información, se puede contactar con:

**Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Fono: 02-22412035**



22414/15122015
22415/15122015

7. REFERENCIAS

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.