

FORMULAS

50 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Sildenafil..... 50 mg
(como 70,24 mg de sildenafil citrato)
Celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa
sódica, povidona, estearato de magnesio,
opadry YS1-7003 (dióxido de titanio, polietilenglicol,
hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80)
y laca aluminica FD&C N° 2 azul índigo (36 %)..... c.s.

100 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Sildenafil..... 100 mg
(como 140,48 mg de sildenafil citrato)
Celulosa microcristalina, lactosa, croscarmelosa
sódica, povidona, estearato de magnesio,
opadry YS1-7003 (dióxido de titanio, polietilenglicol,
hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80)
y laca aluminica FD&C N° 2 azul índigo (36 %)..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) especifica para guanosina monofosfato ciclico (GMPc).

INDICACIONES

El sildenafil está indicado para el tratamiento de la Disfunción Eréctil.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual es uno de los mecanismos fisiológicos esenciales en la erección del pene. El NO activa la enzima guanilato ciclasa, que induce un aumento de guanosina monofosfato ciclico (GMPc), lo que produce la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso, permitiendo el influjo de sangre. La droga no posee un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero incrementa el efecto del NO inhibiendo la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por parte del sildenafil induce niveles incrementados de GMPc en el cuerpo cavernoso, que provocan la relajación del músculo liso y el influjo de sangre hacia el cuerpo cavernoso. El sildenafil, a las dosis recomendadas, no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual. El sildenafil es selectivo para la PDE5 y su efecto es más potente sobre ésta que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 80 veces para PDE1, > 1.000 veces para las PDE2, PDE3 y PDE4). Es importante la selectividad aproximadamente 4.000 veces mayor para la PDE5 comparada con la PDE3, porque esta última está implicada en el control de la contractilidad cardíaca. El sildenafil es sólo 10 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina; se considera que esta baja selectividad constituye la base para las anomalías de la visión de color que se observa con dosis o niveles plasmáticos altos (ver **Farmacodinamia**).

Farmacodinamia

En ocho estudios doble ciego de pacientes con Disfunción Eréctil orgánica o psicogénica, controlados con placebo, la estimulación sexual resultó en erecciones mejoradas luego de la administración de sildenafil, comparado con el placebo. La mayoría de los estudios evaluaron la eficacia del sildenafil aproximadamente 60 minutos después de la administración de la droga. La respuesta eréctil generalmente se incrementó con el aumento de la dosis y de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Se observó efecto hasta 4 horas, pero con una respuesta disminuida en comparación con la de 2 horas. En voluntarios sanos de sexo masculino, la administración oral de hasta 100 mg de sildenafil no produjo cambios importantes en el electrocardiograma. Dosis orales únicas de sildenafil (100 mg) produjeron una disminución media de la presión arterial alrededor de 10 mm Hg en sujetos normales, similar a los efectos observados en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica a los que se les había administrado 40 mg de sildenafil. Se observaron efectos mayores pero transitorios, en pacientes que recibían concomitantemente nitratos (ver **CONTRAINDICACIONES**). Estos efectos están probablemente relacionados con la PDE5 en el tejido muscular liso. Los exámenes de la función visual mostraron deterioro leve y transitorio de la capacidad discriminativa del color (azul/verde) con efectos máximos cerca del momento de los picos plasmáticos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de la PDE6, la que está implicada en la fototransducción en la retina. En estudios de titulación flexible de 4 a 26 semanas, un 3 % de los pacientes tratados con sildenafil comunicaron alteraciones visuales, descritas como alteraciones de los matices o fotosensibilidad. No se comunicaron hallazgos en pacientes del grupo placebo.

Estudios clínicos

En pacientes de sexo masculino con Disfunción Eréctil (DE) se evaluaron los efectos de sildenafil sobre la capacidad para comenzar la actividad sexual y, en muchos casos, específicamente sobre la capacidad para alcanzar y mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria. Se utilizaron dosis de 25, 50 y 100 mg en 21 estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, de hasta 6 meses de duración, utilizando una variedad de diseños (dosis fija, titulación, paralelo y cruzado). Se administró sildenafil a más de 3.000 pacientes de 19 a 87 años, con DE de distinta etiología (orgánica, psicogénica, mixta) con una duración media de 5 años. El instrumento fundamental utilizado en los estudios más importantes, fue un cuestionario de la función sexual (el Índice Internacional de la Función Eréctil – IIFE) que se evaluó durante un período de 4 semanas sin tratamiento, previo al comienzo del estudio, en el momento del comienzo del estudio (línea de base), en las visitas de seguimiento y al final del estudio domiciliario, doble ciego, controlado con placebo. Dos de las preguntas del IIFE sirvieron como objetivos finales primarios del estudio; se buscó generar respuestas categóricas a preguntas acerca de: 1) la capacidad para lograr erecciones suficientes para la actividad sexual y 2) el mantenimiento de las erecciones luego de la penetración. Ambas preguntas fueron respondidas por los pacientes en la visita final, para las 4 últimas semanas del estudio. Las posibles respuestas categóricas a estas preguntas fueron: 0) no se intentó

actividad sexual, 1) nunca o casi nunca, 2) unas pocas veces, 3) algunas veces, 4) la mayoría de las veces y 5) siempre o casi siempre. La Disfunción Eréctil se atribuyó a etiología orgánica (58 %; generalmente no caracterizada, pero incluyendo diabetes y excluyendo lesión de la médula espinal), psicogénica (17 %) o mixta (24 %). El sildenafil demostró mejorías estadísticamente significativas en los 21 estudios. Un estudio randomizado, doble-cego, controlado con placebo, de dosis flexible, incluyó sólo pacientes con DE atribuible a complicaciones de diabetes mellitus (n=268). Como en otros estudios de titulación, los pacientes comenzaron con 50 mg y se permitieron ajustes de dosis de hasta 100 mg o disminuciones hasta 25 mg de sildenafil; todos los pacientes, sin embargo, se encontraban recibiendo 50 o 100 mg al finalizar el estudio. Se observaron mejorías con alta significación estadística en las dos preguntas principales del IIFE (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de las erecciones luego de la penetración) en el grupo tratado con sildenafil comparado con el placebo. Se condujo un estudio randomizado cruzado, de dosis flexible (hasta 100 mg), doble-cego, controlado con placebo en pacientes con DE como resultado de daño de la médula espinal (n=178). Los cambios de los valores de la línea de base en el puntaje de las dos preguntas principales (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de las erecciones luego de la penetración) fueron estadísticamente significativos a favor del sildenafil. En todos los ensayos, el sildenafil mejoró las erecciones en un 43 % de los pacientes con prostatectomía radical, comparado con un 15 % en los pacientes con placebo. Una revisión de los subgrupos de las poblaciones estudiadas, demostró eficacia independientemente de la severidad de los valores de la línea de base, etiología, raza y edad. El sildenafil fue efectivo en un amplio rango de pacientes con DE, incluyendo aquéllos con antecedentes de enfermedad coronaria, hipertensión, otras enfermedades cardíacas, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, depresión, bypass coronario, prostatectomía radical, prostatectomía transuretral y lesiones de la médula espinal, y también en pacientes que se encontraban medicados con antidepresivos/antipsicóticos y antihipertensivos/diuréticos.

Farmacocinética

El sildenafil se absorbe rápidamente luego de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 40 %. Dentro del rango de dosis recomendada, su farmacocinética es proporcional a la dosis. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente citocromo P450 3A4) y es convertido en un metabolito activo con propiedades parecidas a la droga madre. Tanto el sildenafil como su metabolito tienen vidas medias terminales de aproximadamente 4 horas.

Absorción y distribución

El sildenafil se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan entre 30 y 120 minutos (mediana: 60 minutos) después de la administración oral en ayunas. Cuando se lo ingiere con una comida rica en grasas, se reduce la tasa de absorción, con una demora máxima en la T_{máx} de 60 minutos y una reducción media en la C_{máx} de un 29 %. El volumen de distribución media del estado estacionario (V_{ss}) del sildenafil es de 105 l, indicando una distribución dentro de los tejidos. El sildenafil y su N-desmetil metabolito circulante más importante se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96 %. La unión a proteínas es independiente de la concentración total de la droga.

Metabolismo y excreción

El sildenafil es aclarado principalmente por las isoenzimas microsomas CYP3A4 (vía más importante) y CYP2C9 (vía secundaria). El metabolito circulante más importante resulta de la N-desmetilación del sildenafil y sufre metabolización posterior. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por la PDE5 similar al sildenafil y una potencia in vitro por la PDE5 de aproximadamente un 50 % de la droga madre. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de aproximadamente un 40 % de las del sildenafil, de manera que se le pueden atribuir al metabolito alrededor de un 20 % de los efectos farmacológicos del sildenafil. Luego de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta como metabolitos en las heces (aproximadamente un 80 % de la dosis oral administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente un 13 % de la dosis oral administrada). Utilizando un enfoque de farmacocinética de poblaciones, se observan parámetros farmacocinéticos similares en voluntarios sanos y en la población de pacientes.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos: se observó un aclaramiento disminuido de sildenafil en voluntarios sanos de 65 o más años, con concentraciones plasmáticas aproximadamente un 40 % mayores que aquéllas observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18-45 años).

Insuficiencia renal: en voluntarios con insuficiencia renal leve (CL_{cr} = 50-80 ml/minuto) y moderada (CL_{cr} = 30-49 ml/minuto), no se observaron alteraciones de la farmacocinética luego de la administración de una dosis oral única de 50 mg. En voluntarios con insuficiencia renal severa (CL_{cr} ≤ 30 ml/minuto) se redujo el aclaramiento de sildenafil, lo que resultó en aproximadamente una duplicación del AUC y C_{máx}, comparada con voluntarios apareados por edad, sin enfermedad renal.

Insuficiencia hepática: en voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil estaba reducido, lo que resultó en incrementos del AUC (84 %) y C_{máx} (47 %), comparado con voluntarios apareados por edad, sin enfermedad hepática.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Para la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg, tomada según necesidad, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, el sildenafil puede ser administrado en cualquier momento comprendido entre las 0,5 y 4 horas antes de la actividad sexual. De acuerdo a la tolerancia y efectividad, la dosis puede ser incrementada hasta la máxima recomendada de 100 mg o disminuida a 25 mg. La frecuencia máxima recomendada es de una vez por día.

CONTRAINDICACIONES

El uso del sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del comprimido recubierto. El sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos. Su administración a pacientes que se encuentren utilizando cualquier forma de nitratos orgánicos está contraindicada.

ADVERTENCIAS

Se debe realizar una buena historia clínica y efectuar un exhaustivo examen físico para diagnosticar la Disfunción Eréctil, determinar las causas potenciales subyacentes e identificar el tratamiento apropiado.

Existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual, por lo que los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la Disfunción Eréctil.

Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil, tadalafil o vardenafil (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una Neuropatía Óptica Isquémica Anterior No Arterítica (NOIANA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice de excavación/disco ("disco apretado", en el fondo de ojo), edad por encima de los 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y la NOIANA.

El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIANA y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos mientras están tomando inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (incluyendo sildenafil), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.

PRECAUCIONES

Generales

Los agentes para el tratamiento de la Disfunción Eréctil deben ser usados con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que pueden predisponerlos al priapismo (talasemia, mieloma múltiple o leucemia). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de combinaciones de sildenafil con otros tratamientos para la Disfunción Eréctil. De esta manera, no se recomienda el uso de tales combinaciones. El sildenafil no tiene efectos sobre el tiempo de sangría cuando es ingerido solo o con aspirina. Los estudios *in vitro* con plaquetas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un dador de óxido nítrico). No existe información sobre la seguridad de la administración de sildenafil en pacientes con enfermedades hemorrágicas o úlcera péptica activa. De esta manera el sildenafil debe ser administrado con precaución en estos pacientes. Una minoría de pacientes con enfermedad hereditaria conocida como retinitis pigmentaria poseen alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas retinianas. No existe información sobre la seguridad de la administración de sildenafil a pacientes con retinitis pigmentaria, por lo que el sildenafil debe ser administrado con precaución en estos pacientes.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otras drogas sobre el sildenafil

Estudios *in vitro*: el metabolismo del sildenafil está mediado principalmente por las isoformas 3A4 (vía más importante) y 2C9 (vía secundaria) del citocromo P450 (CYP). De esta manera, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento del sildenafil.

Estudios *in vivo*: la cimetidina (800 mg), un inhibidor inespecífico del CYP, causó un incremento de un 56 % en las concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró junto con éste (50 mg) a voluntarios sanos. Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil junto con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en el estado estacionario (500 mg dos veces por día durante 5 días), se observó un incremento del 182 % de la exposición sistémica del sildenafil (AUC). Se esperaría que con inhibidores más potentes del CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol o mibefradil, los efectos fueran aún mayores. Los datos de población de pacientes en los ensayos clínicos, efectivamente indicaron una reducción del aclaramiento del sildenafil cuando se administró junto con inhibidores de la CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina o cimetidina). Se puede esperar que la administración concomitante de inductores de la CYP3A4 tales como la rifampicina, disminuya los niveles plasmáticos del sildenafil. Dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil. No se observaron efectos de inhibidores de la CYP2C9 (como tolbutamida y warfarina), de inhibidores de la CYP2C6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazida y diuréticos relacionados, inhibidores de la ECA y bloqueantes de los canales del calcio en la farmacocinética del sildenafil. El AUC del metabolito activo, el N-desmetil sildenafil, se incrementó en un 62 % por diuréticos del asa y ahorradores de potasio y en un 102 % con beta bloqueantes inespecíficos. No se considera que estos efectos en el metabolito tengan consecuencias clínicas.

Efectos del sildenafil sobre otras drogas

Estudios *in vitro*: el sildenafil es un inhibidor débil del las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC50 > 150 µM). Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas pico de aproximadamente 1µM de sildenafil luego de las dosis recomendadas, es improbable que el sildenafil altere el aclaramiento de sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*: no se observaron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), las que son metabolizadas por la CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el incremento del tiempo de sangría inducido por aspirina (150 mg) ni, a la misma dosis, potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 0,08 %.

No se observaron interacciones cuando se administró sildenafil (100 mg) junto con amlodipina en pacientes hipertensos. La media de reducción adicional de la presión sanguínea supina (sistólica 8 mm Hg, diastólica 7 mm Hg) fue de magnitud similar a la observada cuando se administró únicamente sildenafil a voluntarios sanos.

El análisis de la base de datos de seguridad no mostró diferencias en el perfil de efectos colaterales en pacientes medicados con sildenafil con o sin medicación antihipertensiva.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El sildenafil no demostró carcinogenicidad o mutagenicidad en ensayos en animales. Tampoco se observaron alteraciones de la fertilidad. No se observaron efectos en la motilidad o morfología del semen luego de una dosis oral de sildenafil 100 mg en voluntarios sanos.

Embarazo, lactancia y uso pediátrico

No está indicado el uso de sildenafil en recién nacidos, niños o mujeres.

Embarazo categoría B

No se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en animales. No existen estudios adecuados y bien controlados de sildenafil en pacientes embarazadas.

REACCIONES ADVERSAS

El sildenafil fue administrado a cerca de 3.700 pacientes (edades 19-87 años) en ensayos clínicos en todo el mundo. Cerca de 550 pacientes fueron tratados por más de un año.

En estudios clínicos controlados con placebo, la tasa de abandono debido a efectos adversos del sildenafil (2,5 %) no fue significativamente diferente a la del placebo (2,5 %). Los efectos adversos fueron generalmente transitorios y leves.

En ensayos de todo diseño, los efectos adversos comunicados por pacientes que recibían sildenafil fueron generalmente similares. En estudios de dosis fija, la incidencia de algunos efectos adversos se incrementó con la dosis. La naturaleza de los efectos adversos en estudios de dosis flexible, que reflejan más estrechamente el régimen de dosis recomendado, fue similar a la de los estudios de dosis fija.

Cuando el sildenafil fue tomado según las recomendaciones (según necesidad) en ensayos clínicos de dosis flexible, controlados con placebo, se comunicaron los siguientes efectos adversos: cefalea (16 %), enrojecimiento (10 %), dispepsia (7 %), congestión nasal (4 %), infección del tracto urinario (3 %), visión anormal (3 %), diarrea (3 %), mareos (2 %) y erupciones (1 %). No se comunicaron casos de priapismo.

En ensayos clínicos controlados, se comunicaron otros efectos adversos en menos del 2 % de los pacientes cuya relación con el sildenafil es incierta.

Cuerpo en general: edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caídas accidentales, dolor abdominal, reacciones alérgicas, dolor torácico, heridas accidentales.

Aparato cardiovascular: angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitación, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, anomalías del electrocardiograma, cardiomiopatía.

Aparato digestivo: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad bucal, alteraciones de los exámenes de laboratorio de función hepática, hemorragia rectal, gingivitis.

Sistema hemopoyético y linfático: anemia y leucopenia.

Metabolismo y nutrición: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, hipoglucemia, hipernatremia.

Aparato musculoesquelético: artritis, artrosis, mialgia, ruptura de tendones, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Sistema nervioso: ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblores, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, disminución de los reflejos, hiperestesia.

Aparato respiratorio: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, incremento de la expectoración, tos.

Piel y faneras: urticaria, herpes simplex, prurito, sudoración, úlcera de piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

Sentidos: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acúfenos, dolor de ojos, sordera, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, xeroftalmia.

Aparato urogenital: cistitis, nocturia, incremento de la frecuencia urinaria, agrandamiento de las mamas, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

SOBREDOSIFICACION

En estudios en voluntarios sanos, los efectos adversos con dosis únicas de hasta 800 mg fueron similares a los observados con dosis menores, pero se incrementó la frecuencia.

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte generales, según necesidad. Teniendo en cuenta que el sildenafil se encuentra altamente unido a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, la diálisis renal no aceleraría el aclaramiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

ANAU[®] 50 mg: envases con 2, 6 y 20 comprimidos recubiertos.

ANAU[®] 100 mg: envases con 2 y 6 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

En su envase original a temperaturas comprendidas entre 15 y 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha última revisión: 01.07.