

# 4x4

## Sildenafil 50 mg.

### Fórmula:

#### Cada comprimido de 50 mg contiene:

Sildenafil (como sildenafil citrato)	50,000 mg
Celulosa microcristalina	110,000 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	60,000 mg
Lactosa	31,676 mg
Azul brillante laca alumínica 12,5%	0,084 mg
Croscarmelosa sódica	5,000 mg
Esterato de magnesio	3,000 mg

Venta Bajo Receta Archivada

**Acción terapéutica:** Vasodilatador, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) guanosina monofosfato cíclica (cGMP) - específica.

**Indicaciones:** Sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil peneana.

### Características farmacológicas (Propiedades):

**Farmacodinamia:** en ocho ensayos clínicos doble ciego cruzado comparativos con placebo, incluyendo pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicógena, se observó una mejoría de la erección (evaluada mediante pletismografía peneana) como resultado del tratamiento con sildenafil. En la mayoría de estos estudios el efecto de sildenafil fue evaluado 60 minutos después de la dosis. Así mismo, se observó una relación directa de la respuesta eréctil con la dosis del fármaco y sus concentraciones plasmáticas. El efecto de sildenafil persiste hasta 4 horas pero en un grado menor al alcanzado a las 2 horas luego de la dosis. Dosis orales únicas de hasta 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos no producen cambios relevantes en el electrocardiograma. Dosis orales únicas de 100 mg de sildenafil producen un descenso promedio de la presión arterial de 10 mm Hg en sujetos normales, lo que resulta similar al efecto encontrado con 40 mg de sildenafil endovenoso en pacientes con cardiopatía isquémica. Un mayor efecto sobre la presión arterial, aunque transitorio, puede ser observado en pacientes que reciban concomitantemente nitritos. Estas acciones de sildenafil están probablemente relacionadas a la inhibición de la fosfodiesterasa 5 a nivel del músculo liso vascular. Con dosis de hasta el doble de las máximas recomendadas pueden producirse alteraciones leves y transitorias en la discriminación de los colores (por ejemplo azul/verde) coincidiendo este efecto con la concentración plasmática máxima. Este hallazgo es consistente con la inhibición de la fosfodiesterasa 6 que se encuentra involucrada en los fenómenos de fototransducción en la retina. En estudios clínicos de 4 a 26 semanas de duración, 3% de los pacientes tomando sildenafil reportaron disturbios visuales tales como mayor sensibilidad a la luz o alteración en tono de los colores.

En estudios clínicos realizados en pacientes con disfunción eréctil, se evaluó el efecto de sildenafil sobre su capacidad para sostener relaciones sexuales y específicamente sobre su capacidad para obtener y mantener una erección adecuada para una actividad sexual satisfactoria. Se evaluó la eficacia de sildenafil en dosis de 25mg, 50 mg y 100 mg, en 21 estudios clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, de hasta 6 meses de duración. De esta manera sildenafil fue administrado a más de 3000 pacientes con edades comprendidas entre 19 y 87 años, con disfunción eréctil de variada etiología (orgánica, psicógena y mixta). Sildenafil evidenció una mejoría estadísticamente significativa en comparación al placebo en los 21 estudios mencionados. Una revisión de los subgrupos poblacionales estudiados muestra que sildenafil resultó efectivo independientemente de la severidad del proceso, su etiología, la edad y la raza. Sildenafil demostró ser efectivo en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con historia de enfermedad coronaria, hipertensión, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, cirugía de revascularización coronaria, prostatectomía o resección prostática transuretral, injuria de la médula espinal, depresión, y en pacientes tratados conjuntamente con antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos y diuréticos.

**Mecanismo de acción:** el mecanismo fisiológico de la erección del pene involucra la liberación de óxido nítrico en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilato ciclasa la que a su vez incrementa los niveles de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) que produce la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y consecuentemente el flujo sanguíneo al mismo. Sildenafil potencia el efecto del óxido nítrico al inhibir la enzima fosfodiesterasa 5 (FDE 5), responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso, resultando en una mayor relajación del músculo liso y flujo de sangre al cuerpo cavernoso. A las dosis recomendadas sildenafil carece de efecto en ausencia de estimulación sexual. Estudios "in vitro" han demostrado la elevada selectividad de sildenafil sobre la FDE 5 respecto de otras fosfodiesterasas. Sildenafil es aproximadamente 4000 veces más selectivo sobre la FDE 5 que sobre la FDE 3, lo que resulta importante ya que esta última isoenzima se encuentra involucrada en la contractilidad cardíaca. Sildenafil es 10 veces más potente sobre la FDE 5 que sobre la FDE 6 encontrada en la retina; se piensa que este menor grado de selectividad es responsable de la alteración en la discriminación de los colores que puede presentarse con dosis elevadas del fármaco.

**Farmacocinética:** sildenafil es rápidamente absorbido luego de su administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 40%. La concentración plasmática máxima es alcanzada en promedio a los 60 minutos luego de una dosis oral en ayunas. La absorción y la concentración plasmática máxima de la droga disminuyen cuando la dosis se ingiere con una comida rica en grasas. Tanto sildenafil como su metabolito N-demetilado se unen en un 96% a las proteínas plasmáticas. La presencia de sildenafil en el semen es menor al 0.001% de la dosis administrada. Sildenafil es metabolizado en el hígado por el sistema microsomal hepático, predominantemente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y en menor medida a través del CYP2C9. El metabolito circulante más

importante del sildenafil resulta de la N-demetilación, y posee una potencia inhibitoria de la FDE 5 de un 50% respecto de la droga madre. La concentración plasmática del sildenafil, aportando alrededor del 20% del efecto farmacológico de la droga. Luego de una dosis oral o intravenosa, sildenafil es excretado en forma de metabolitos por heces (80% de la dosis) y en menor proporción por orina (13% de la dosis).

**Farmacocinética en situaciones especiales:** en voluntarios sanos mayores de 65 años se observó una disminución del metabolismo de sildenafil, con una concentración de droga libre en plasma un 40% más elevada que la observada en sujetos jóvenes. No se produjeron alteraciones de la farmacocinética de sildenafil en voluntarios con insuficiencia renal leve o moderada. En sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < a 30 ml/min) se observó una disminución en la excreción de la droga duplicándose los valores del área bajo la curva y la concentración plasmática máxima en relación a los sujetos con función renal normal. En voluntarios con cirrosis hepática el clearance de sildenafil se encontró disminuido, resultando en un incremento del 84% del área bajo la curva y un 47% de la concentración plasmática máxima de la droga en relación a voluntarios normales.

#### **Posología/dosificación. Modo de administración:**

Para la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg ingerida aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, sildenafil puede ser tomado desde 4 horas antes hasta ½ hora antes de la actividad sexual. En base a su efectividad y tolerancia, la dosis puede ser incrementada hasta un máximo de 100 mg o disminuida a 25 mg por toma.

Se recomienda una frecuencia máxima de administración de una dosis diaria.

Las siguientes situaciones se relacionan con un incremento de concentración plasmática de sildenafil: edad mayor a 65 años, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa, y uso concomitante de drogas metabolizadas por el citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol). Considerando que las concentraciones plasmáticas elevadas de la droga incrementan la eficacia pero también los efectos adversos, se recomienda iniciar con una dosis de 25 mg en las condiciones previamente mencionadas.

#### **Contraindicaciones:**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula. Debido a su acción sobre la vía del óxido nítrico/GMPc, sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos, por lo que su administración a pacientes medicados concomitantemente con nitratos orgánicos está contraindicada.

#### **Advertencias:**

**Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil (inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5PDE 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 PDE5 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 PDE5 (incluyendo sildenafil, según corresponda), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.**

En todos los casos de disfunción eréctil debe efectuarse una cuidadosa historia clínica y examen físico, debiendo tratar de identificarse sus causas para un tratamiento apropiado. En pacientes con cardiopatía existe un cierto riesgo asociado a la actividad sexual; por lo tanto debe ser considerado el estado cardiovascular de estos pacientes antes de indicar un tratamiento para la disfunción eréctil.

La seguridad de uso de sildenafil junto con otros tratamientos para disfunción eréctil no ha sido estudiada. Por lo tanto el empleo de terapias combinadas incluyendo sildenafil no está recomendado. El uso de sildenafil no ofrece protección alguna contra las enfermedades de transmisión sexual, debiendo advertirse al paciente sobre las medidas a tomar para evitarlas.

Pacientes con retinitis pigmentosa (una minoría de éstos pacientes tienen un desorden genético de las fosfodiesterasas retinales).

Aunque con poca frecuencia, han sido reportados casos de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas). En caso de una erección mayor de 4 horas, se debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede ocurrir daño en el tejido peneano y pérdida de la potencia permanente. La administración concomitante de ritonavir aumenta marcadamente la concentración sérica de sildenafil (aumenta 11 veces el AUC). En éstos casos se debe tener precaución. Los datos sobre pacientes expuestos a altas dosis de sildenafil son limitados. Las molestias visuales ocurren más comúnmente con altas concentraciones de sildenafil. En algunos voluntarios sanos expuestos a altas dosis de sildenafil (200 a 800 mg se reportaron: disminución de la visión, síncope y erecciones prolongadas. Para reducir el riesgo de efectos adversos en pacientes que están tomando ritonavir, se recomienda una disminución de la dosis de sildenafil (ver interacciones, Reacciones Adversas y Posología).

#### **Precauciones:**

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil deben ser usados con precaución en pacientes con deformidades anatómicas peneanas (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o con condiciones que puedan predisponer al priapismo (tales como "sickle cell" anemia, mieloma múltiple o leucemia). Sildenafil carece de efecto sobre la coagulación tomando solo o con aspirina. Estudios "in vitro" con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico (un donante de óxido nítrico). No hay información sobre la seguridad de uso de sildenafil en pacientes con trastornos de la hemostasia o con úlcera péptica activa, debiendo administrarse con precaución en tales casos. Un reducido número de pacientes con retinitis pigmentaria heredada presentan alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas retinianas. No hay información disponible actualmente sobre la seguridad de uso de sildenafil en pacientes con retinitis pigmentaria, por lo que el fármaco debe administrarse con precaución en esta condición.

**Interacciones:** Efectos de otras drogas sobre sildenafil: el metabolismo de sildenafil está mediado por el citocromo P450 (CYP) y su isoenzimas 3A4 (vía principal de metabolismo) y 2C9 (vía menor de metabolismo). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el metabolismo de sildenafil.

La cimetidina, un inhibidor no específico del citocromo P450, causa un incremento del 56% de los niveles plasmáticos de sildenafil cuando se administran en ambas drogas en forma conjunta. La administración simultánea de 100 mg de sildenafil con eritromicina (un inhibidor específico de la isoenzima 3A4 del citocromo P450), produce un incremento de la exposición sistémica al sildenafil (área bajo la curva) del 182%. Inhibidores más potentes de la CYP3A4 como el ketoconazol, itraconazol o mibefradil, podrían causar una mayor disminución del metabolismo de sildenafil. Por otra parte, es esperable que la administración conjunta con inductores de la actividad del CYP3A4, como la rifampicina, pueda causar un descenso de los niveles plasmáticos de sildenafil.

La administración conjunta con antiácidos como hidróxido de magnesio o aluminio, no provocó modificaciones de la biodisponibilidad del sildenafil.

En estudios clínicos se demostró que los inhibidores de las isoenzimas CYP2C9 (tolbutamida, warfarina) y CYP2D6 (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina), las tiazidas, los bloqueantes de los canales del calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, carecen de efecto sobre la farmacocinética de sildenafil. El área bajo la curva del metabolito

activo del sildenafil (N-desmetil sildenafil), se incrementó en un 62% con la administración de diuréticos de asa y ahorradores de potasio, y un 102% con el uso concomitante de betabloqueantes no selectivos. Los efectos sobre este metabolito no parecieran producir consecuencias clínicas relevantes.

Efectos de sildenafil sobre otras drogas: Sildenafil es un inhibidor débil de las isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450, (Cl 50 > 150uM). Siendo la concentración plasmática pico de sildenafil de aproximadamente de 1 uM a la dosis usualmente recomendada, es improbable que esta droga altere el clearance de sustancias que sean sustrato de dichas isoenzimas.

No se observaron interacciones significativas al administrar conjuntamente sildenafil con tolbutamida, warfina, aspirina, o alcohol. Tampoco se produjeron interacciones cuando se administró 100 mg de sildenafil junto con amlopídina a pacientes hipertensos.

La disminución promedio de la presión arterial (8 mm Hg para la sistólica y 7 mm Hg para la diastólica) fue semejante a la observada al administrar sildenafil en voluntarios sanos.

No se demostraron diferencias en el perfil de seguridad de sildenafil entre los pacientes tratados únicamente con este fármaco, y los pacientes tratados con sildenafil conjuntamente con drogas antihipertensivas.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:** estudios en ratas no demostraron efectos carcinogénicos de sildenafil cuando fue administrado a estos animales durante 24 meses. Tampoco hubo evidencias de carcinogénesis cuando sildenafil se administró a ratones durante 18 a 21 meses a la dosis máxima tolerada de 10 mg/kg/día.

Estudios in vitro no mostraron efectos mutagénicos del sildenafil

Sildenafil no modificó la fertilidad de ratas tratadas con dosis supratrapéuticas. En voluntarios sanos tratados con dosis de 100 mg, sildenafil no provocó cambios en la motilidad o la morfología de los espermatozoides. No hubo evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos tratados hasta con 200 mg/kg/día de sildenafil durante la organogénesis, los que representa una dosis 20 a 40 veces superior a la dosis máxima en humanos.

Embarazo, lactancia, uso en pediatría: sildenafil no está indicado para su uso en recién nacidos, niños o mujeres. No se han realizado estudios controlados con sildenafil en mujeres embarazadas, por lo que el fármaco tampoco debe ser utilizado en esta condición.

**Embarazo categoría B:** No se observó evidencia de teratogénesis, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas, conejos que recibieron hasta 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Estas dosis representan, respectivamente, alrededor de 20 y 40 veces la máxima dosis recomendada en humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup> en un sujeto de 50 kg. En un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas, la dosis que no presentó efectos adversos fue de 30 mg/kg/día administrada durante 36 días. En la rata no preñada, el AUC a esta dosis fue alrededor de 20 veces el AUC para humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados con sildenafil en mujeres embarazadas.

**Uso en ancianos:** Voluntarios sanos de más de 65 años de edad presentaron una depuración reducida del sildenafil (ver farmacocinética). Debido a que elevados niveles plasmáticos pueden aumentar la eficacia o incidencia de efectos adversos, debería considerarse una dosis inicial de 25 mg (ver Posología).

#### Reacciones adversas:

En estudios clínicos controlados con placebo, la tasa de interrupción del tratamiento por la aparición de efectos adversos adjudicados al sildenafil fue del 2,5%, lo cual no resultó significativamente diferente respecto del grupo placebo (2,3%). Los efectos adversos en general transitorios y de naturaleza leve a moderada. Los efectos adversos reportados por los pacientes que recibieron sildenafil en estudios clínicos de distinto diseño, fueron básicamente similares. La incidencia de algunos efectos adversos se incrementó paralelamente con el aumento de la dosis.

La siguiente tabla ilustra sobre los eventos reportados en una proporción igual o mayor al 2% de los pacientes tratados con sildenafil, y cuya frecuencia superó la observada con la administración de placebo:

#### EFFECTOS ADVERSOS PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTARON EFFECTOS ADVERSOS

	SILDENAFIL N= 734	PLACEBO N= 725
CEFALEA	16%	4%
RUBEFACCION	10%	1%
DISPEPSIA	7%	2%
CONGESTION NASAL	4%	2%
INFECCION URINARIA	3%	2%
VISION ANORMAL +	3%	0%
DIARREA	2%	1%
MAREOS	2%	1%
RASH	2%	1%

+ **Visión anormal:** Es leve y transitoria, predominantemente atenúa la visión de los colores, pero también puede incrementar la sensibilidad a la luz o nublar la visión.

Otras reacciones adversas ocurren con una frecuencia mayor al 2% pero que son igualmente frecuentes con placebo, incluyen: infección del tracto respiratorio, dolor lumbar y artralgias.

En estudios con dosis fijas la frecuencia de dispepsia (17%) y de trastornos visuales(11%) fueron mayores con dosis de 100 mg que con menores dosis.

No se reportaron casos de priapismo.

Los eventos mencionados a continuación se produjeron con una frecuencia menor al 2%, y su relación causal con la administración de sildenafil es incierta.

Efectos adversos no sistematizados: edema facial, fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caídas accidentales, dolor abdominal, reacciones alérgicas, dolor torácico, traumatismos accidentales.

Cardiovasculares: angor pectoris, bloqueo aurículo ventricular, migraña, síncope, taquicardia, hipotensión, hipotensión postural, palpitaciones, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cambios electrocardiográficos, miocardiopatía.

Digestivos: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad de boca, alteración de los test funcionales hepáticos, hemorragia rectal, gingivitis.

Hematológicos: anemia y leucopenia.

Nutricionales y metabólicos: sed, gota, inestabilidad de la diabetes mellitus, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacciones hipoglucémicas, hipernatremia.

Musculoesquelético: artritis, artrosis, mialgias, ruptura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, sinovitis.

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

Respiratorio: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de las secreciones bronquiales, aumento de la tos.

Piel y faneras: urticaria, herpes simple, prurito, sudoración, úlceras cutáneas, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa.

Organos de los sentidos: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinitus, dolor ocular, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, sequedad conjuntival.

Urogenital: cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, crecimiento mamario, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

**Sobredosificación:**

Estudios realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, los efectos adversos reportados fueron semejantes a los producidos por dosis menores, pero se observó un incremento en la frecuencia de su aparición.

En casos de sobredosificación se deben adoptar medidas de soporte generales; la hemodiálisis no es efectiva por el alto porcentaje de sildenafil que circula unido a proteínas plasmáticas.

Ante una eventualidad de estas características debe concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (01)4962-6666/2247; Hospital A. Posadas: (01)4654-6648/4658-7777.

**Presentaciones:** Comprimidos 50 mg.

**Modo de conservación:** en su envase original a humedad y temperatura ambiente no mayor de 30°C y al abrigo de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 50935

Instituto Seroterápico Argentino SAIC - Av. Larrazabal 1848 / 50 - Capital Federal.

Elaborado en: Remedios 5772- Capital Federal

Director Técnico: Ariel Correa - Farmacéutico.

**TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional".

Industria Argentina.

Fecha de la última revisión: 01/2007