

TIRO

Sildenafil 50 mg

Genfar®

Tabletas Recubiertas

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:
Sildenafil citrato 70,23mg equivalente a Sildenafil 50mg
Excipientes c.s.

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres, que es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria. Para que Sildenafil sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

2.2 Dosis y vía de administración

Vía de administración: Oral.

Uso en adultos:

La dosis recomendada es de 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerancia, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se toma Sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas (ver Sección 3.2).

Uso en pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (>65 años).

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

Las dosis recomendadas descritas en "Uso en adultos" son aplicables a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 mL/min).

Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) debe considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerancia, se puede incrementar la dosis a 50 mg y 100 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) debe considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerancia, se puede incrementar la dosis a 50 mg y 100 mg.

Uso en niños y adolescentes:

Sildenafil no está indicado para su uso en menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:

A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con sildenafil no se aconseja (ver Sección 2.4), una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ver Sección 2.5).

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deben encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se debe valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 2.4 y 2.5).

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1. De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver Sección 3.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y por lo tanto está contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo: pacientes con trastornos cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardiaca grave).

Sildenafil está contraindicado en pacientes que han perdido visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA -NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 2.4).

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio y conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

2.4 Advertencias y precauciones

Se debe realizar una historia clínica y exploración física del paciente, para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas potenciales subyacentes, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Factores de riesgo cardiovascular

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe algún riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la presión arterial (ver Sección 3.1). Antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados de forma adversa por tales efectos vasodilatadores, especialmente combinados con la actividad sexual. Los pacientes con una susceptibilidad aumentada a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el síndrome raro de atrofia sistémica múltiple que se manifiesta con un control autónomo de la presión arterial seriamente impedido. Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver Sección 2.3).

En la post-comercialización se han notificado reacciones cardiovasculares graves asociadas temporalmente con el uso de sildenafil, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes.

Se notificó que muchas reacciones tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es

posible determinar si estas reacciones están directamente relacionadas con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con condiciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Uso concomitante con otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones. Efectos sobre la visión

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 2.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 2.8). Se debe advertir a los pacientes que el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Sildenafil y consulten inmediatamente con un médico. (ver sección 2.3).

Uso concomitante con ritonavir

No se recomienda la administración conjunta de sildenafil con ritonavir (ver Sección 2.5).

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes susceptibles (ver sección 2.5). Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil. Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deben encontrarse hemodinámicamente estables antes de iniciar la administración de sildenafil. Se debe valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver sección 2.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre el sangrado

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico *in vitro*. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación del beneficio-riesgo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Mujeres

El uso de Sildenafil no está indicado en mujeres.

2.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil

Estudios in vitro:

El metabolismo de sildenafil está mediado predominantemente

por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafil.

Estudios in vivo:

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debe considerar una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la C max de sildenafil y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente de 200 ng/mL, en comparación con los aproximadamente 5 ng/mL cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (ver Sección 2.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C max de sildenafil y del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver Sección 2.2). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) en estado de equilibrio (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la C_{max} o el t_{max}, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró simultáneamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de sildenafil.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos con todos los fármacos, el análisis farmacocinético poblacional no mostró efecto alguno del tratamiento concomitante sobre la farmacocinética de sildenafil con respecto a inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína),

inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de dar lugar a una interacción grave con sildenafil.

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro:

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC 50 > 150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que Sildenafil Zentiva altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

No se dispone de datos de interacción de sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tales como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo:

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver sección 3.1), sildenafil potenció los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada (ver sección 2.3).

La administración concomitante de sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil (ver secciones 2.2 y 2.4).

En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en posición supina de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, las notificaciones de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estas notificaciones incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

No se han observado interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico (150 mg). Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dL.

Agrupando los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, bloqueadores de los canales de calcio

FAREVA®

EMPAQUE

Referencia: Inserto

Inserto Sildenafil 50mg Tab Rec.

Código SAP: VR4024996

Código de Arte: I063

Versión: 4

Dimensiones:

Abierto: 275 x 160mm

Cerrado: 55 x 40mm

Forma de Entrega: Plegado

Pharmacode: 852



Tintas: 1

Pantone Negro U

País: Perú

Fecha: 17 Julio 2019

Histórico:

- Nuevo cód SAP y Pharmacode
- Cambia Fabricante
texto en "Titular del Reg San."
Se elimina frase " protegido de la luz y la humedad"
- Versión 4 sustituye 3
Cód. SAP anterior: VR 4024819
Fecha: 23 Enero 2019

Nota: Verifique cuidadosamente el contenido de esta muestra antes de enviarla a impresión



852

y bloqueantes alfa -adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción adicional en la presión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la presión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales en la presión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver Sección 3.1). Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia
El uso de Sildenafil no está indicado en mujeres. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes. Tras la administración oral de sildenafil no se observaron efectos adversos relevantes en los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos. No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del esperma después de una dosis única oral de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos (ver sección 3.1).

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. En los ensayos clínicos con sildenafil se notificaron mareos, visión alterada, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Sildenafil, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

2.8 Reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de sildenafil se basa en 8691 pacientes que recibieron el régimen posológico recomendado en 67 estudios clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron cefalea, rubefacción, dispepsia, alteraciones visuales, congestión nasal, mareos, y distorsión visual de los colores. Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post -comercialización se han recogido cubriendo un período estimado superior a 9 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable. Lista tabulada de las reacciones adversas
En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación sistémica de órganos y frecuencia (Muy frecuentes ≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000). Además, la frecuencia de las reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización, se incluye como frecuencia no

conocida. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en estudios clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Reacciones de hipersensibilidad
	Muy frecuente	Cefalea
	frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, hipostesia
	Raro	Accidente cerebrovascular, síncope
Trastornos del Sistema Nervioso	Frecuencia no conocida	Ataque isquémico transitorio, Convulsiones, convulsiones recurrentes
	Frecuentes	Trastornos visuales, distorsión visual de los colores
	Poco frecuente	Trastornos conjuntivales del ojo, trastornos lagrimales y otros trastornos del ojo
	Frecuencia no conocida	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA – NA), oclusión vascular retiniana y defectos del campo visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo, acúfenos
	Raros	Sordera
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Raros	Infarto de miocardio, fibrilación auricular.
	Frecuencia no conocida	Arritmia ventricular, angina inestable, muerte cardíaca súbita
Trastornos Vasculares	Frecuente	Rubefacción
	Raro	Hipotensión, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Congestión nasal
	Raro	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia
	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, boca seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupciones cutáneas
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Steven Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Hematospermia, sangrado del pene
	Frecuencia no conocida	Priapismo, erección prolongada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Dolor torácico, fatiga
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Frecuencia cardíaca aumentada

experiencia post-comercialización.
Comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa que no se encuentre descrita en este inserto.

2.9 Sobredosis y tratamiento
En estudios realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la incidencia y gravedad aumentaron. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y visión alterada). En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que sildenafil se une altamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
3.1 Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (ON) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilatociclasa, lo que da lugar a un aumento de los niveles de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que produce una relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene, permitiendo la afluencia de sangre y subsiguiente llenado de los mismos. Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil actúa a nivel periférico sobre la erección. Sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta potentemente el efecto relajante del ON en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía ON/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la

inhibición de la PDE5 por sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto es necesario estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

3.2 Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral de sildenafil el AUC y Cmax aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg). Cuando sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en el t_{max} de 60 minutos y una reducción media en la C_{max} del 29%. Distribución
El volumen medio de distribución (V_d) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 L, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de una dosis única de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de sildenafil es aproximadamente 440 ng/mL (CV 40%). Dado que sildenafil (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre media de sildenafil de 18 ng/mL (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos. En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafil (100 mg como dosis única), se detectó menos del 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada, 90 minutos después de la dosificación. Biotransformación
Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. Eliminación
El aclaramiento total de sildenafil es de 41 L/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada). Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Pacientes de edad avanzada:
Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas. Insuficiencia renal:
En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 mL/min), no se alteró la

farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y C_{max} medios del metabolito N-desmetilo aumentaron el 126% y el 73% respectivamente, en comparación a voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la elevada variabilidad entre personas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y Cmax del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 79% y 200%, respectivamente. Insuficiencia hepática:
En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y C_{max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

4. DATOS FARMACÉUTICOS
4.1 Lista de excipientes
Celulosa microcristalina tipo 102, Croscarmelosa sódica, Compress Genfar, Estearato de magnesio, Talco, Dióxido de titanio (C.I. N° 77891), Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol, Pigmento azul (C.I. N° 73015).

4.2 Incompatibilidades
No se han reportado.

4.3 Información relacionada a la Fecha de expiración.
No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

4.4 Precauciones especiales de conservación
Preparación:
Conservarse a temperatura no mayor a 30°C.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

4.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento
No se requieren instrucciones especiales.

5. FABRICANTE
Fareva Villa Rica S.A.S. Colombia

6. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO
Sanofi-aventis del Perú S.A.

VR4024996 1063-4



758

Nombre/Firma/Fecha(DMA)	Nombre/Firma/ Fecha(DMA)	Nombre/Firma/Fecha(DMA)	Nombre/Firma/ Fecha(DMA)
Karen Herrera Coordinador Desarrollo de Empaque Planta Fareva - Colombia	Ana Patiño Jefe Aseguramiento de Calidad Planta Fareva - Colombia	AQO - Perú	Russbelt Aliaga Asuntos Regulatorios - Perú

FAREVA®

EMPAQUE

Referencia: Inserto

Inserto Sildenafil 50mg Tab Rec.

Código SAP: VR4024996

Código de Arte: 1063

Versión: 4

Dimensiones:

Abierto: 275 x 160mm

Cerrado: 55 x 40mm

Forma de Entrega: Plegado

Pharmacode: 852

Tintas: 1

Pantone Negro U

País: Perú

Fecha: 17 Julio 2019

Histórico:

- Nuevo cód SAP y Pharmacode

- Cambia Fabricante

- texto en “Titular del Reg San.”

- Se elimina frase “ protegido de la luz y la humedad”

- Versión 4 sustituye 3

- Cód. SAP anterior: VR 4024819

- Fecha: 23 Enero 2019

Nota: Verifique cuidadosamente el contenido de esta muestra antes de enviarla a impresión