

Plenovit ODS

Sildenafil



Urufarma

LI-9118-01



Fórmula:

Cada lámina bucodispersable contiene: Sildenafil (como citrato) 50 mg, Sacralosa 3,4 mg y excipientes c.s.

Indicaciones:

Sildenafil es un vasodilatador, que facilita la erección, por lo tanto está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Para que sea efectivo el medicamento, es necesaria la estimulación sexual.

Mecanismo de Acción:

El mecanismo fisiológico de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilato ciclasa la cual incrementa los niveles de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), produciendo relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos y permitiendo mayor afluencia de sangre. Sildenafil aumenta el efecto del óxido nítrico por inhibición potente y selectiva de la fosfodiesterasa-5, responsable de la degradación de GMPc en el cuerpo cavernoso permitiendo la entrada de sangre.

Para que Sildenafil ejerza sus efectos farmacológicos beneficiosos se requiere una estimulación sexual.

Farmacocinética:

El fármaco es rápidamente absorbido luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media oral es del 40 %. La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 30 a 120 minutos (en promedio 60 minutos) después de la dosis oral en ayunas.

La ingesta conjunta de alimentos de alto contenido graso reduce la absorción de la droga con una demora media de T máx de 60 minutos y una reducción media de C máx del 29 %. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio de 105 L indica distribución en los tejidos.

El Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetilado se unen aproximadamente en un 95 % a las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración total de la droga.

El Sildenafil es metabolizado por enzimas hepáticas y convertido en el metabolito N-desmetilado con propiedades similares al Sildenafil y una potencia de aproximadamente 50 % y una concentración aproximada del 40 % de las observadas para Sildenafil. El metabolito N-desmetilado se metaboliza posteriormente con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

Luego de la administración oral o intravenosa, Sildenafil es excretado como metabolitos, predominantemente por heces (aproximadamente 80 % de la dosis oral administrada), y la parte restante por orina (aproximadamente 13 % de la dosis oral administrada).

En pacientes de 65 años o mayores, el clearance de Sildenafil se reduce y se observa una concentración plasmática 40 % mayor que en pacientes jóvenes de 18 a 45 años. En voluntarios con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50 - 80 mL/min) o moderada (clearance de creatinina 30 - 49 mL/min) la farmacocinética de una dosis oral única de Sildenafil (50 mg) no resultó alterada. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min) el clearance de Sildenafil se redujo resultando aproximadamente el doble de área bajo la curva (AUC) y C máx. comparado con voluntarios sanos.

En pacientes con cirrosis hepática, el clearance de Sildenafil se redujo, resultando un aumento en AUC (84 %) y C máx. (47 %) comparado con sujetos sanos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes. De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc), Sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de Sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo Sildenafil, con estimuladores de la guanilatociclasa, como riociguat, está contraindicado ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

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

Sildenafil está contraindicado en pacientes que han perdido la 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.

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 isquémico cerebral o infarto de miocardio y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina). El uso de Sildenafil está contraindicado en pacientes menores de 18 años.

Reacciones Adversas: Rinitis, hipersensibilidad. Somnolencia, hipoestesia, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones, convulsiones recurrentes, síncope. Distorsión visual de los colores, deterioro visual, visión borrosa, trastornos del lagrimeo, dolor ocular, fotofobia, fotspsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), oclusión vascular retiniana, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo visual, edema del ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótica. Vértigo, acúfenos, sordera. Taquicardia, palpitaciones, muerte cardíaca súbita, infarto de miocardio, arritmia ventricular, fibrilación auricular, angina inestable. Rubefacción, acoloramiento, hipertensión, hipotensión. Congestión nasal, epistaxis, congestión sinusal, sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal. Náuseas, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca, hipoestesia oral. Erupción, síndrome de Stevens-Johnson (SJJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET). Mialgia, dolor en una extremidad. Hematuria. Hemorragia peneana, priapismo, hematospermia, erección aumentada. Dolor torácico, fatiga, sensación de calor, irritabilidad. Frecuencia cardíaca aumentada.

Advertencias y precauciones:

Es recomendable 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 de la disfunción eréctil, el médico debería 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 tensión arterial. Antes de prescribir Sildenafil, el médico deberá 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 mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrofica obstructiva) o aquellos con el infrecuente síndrome de atrofia sistémica múltiple que se caracteriza por una insuficiencia grave del control autónomo de la presión sanguínea.

Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Durante la comercialización de Sildenafil, se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en asociación temporal con el uso de Sildenafil. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, presentaban factores de riesgo cardiovasculares anteriores. Se ha notificado que muchos acontecimientos 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 estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los medicamentos 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 afecciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con Sildenafil. En caso de una erección que se prolongue más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, podrían producirse daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia.

Uso concomitante con otros inhibidores de la PDES u otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de Sildenafil con otros inhibidores de la PDES, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen Sildenafil, u 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 PDES. 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 de otros inhibidores de la PDES. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Sildenafil y consulten inmediatamente con un médico.

Uso concomitante con ritonavir

No se recomienda la administración simultánea de Sildenafil con ritonavir.

Uso concomitante con alfbloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre Sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfbloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de Sildenafil. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfbloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfbloqueantes antes de iniciar la administración de Sildenafil. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg. Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

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.

Uso en mujeres

El uso de Sildenafil no está indicado en mujeres.

Posología: La dosis recomendada habitualmente es de 50 mg, poner sobre la lengua, disolver y tragar oralmente aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual.

Teniendo en cuenta la efectividad y tolerancia, la dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 100 mg o disminuida hasta un mínimo de 25 mg diarios.

La frecuencia de dosificación máxima recomendada es de una vez por día.

En pacientes de edad avanzada y en pacientes con deterioro de la función renal o hepática se aplican las mismas dosis indicadas anteriormente.

Interacciones: 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 y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de Sildenafil.

Estudios in vivo

El análisis de los datos farmacocinéticos 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 debería 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 CYP3A4, 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 Cmax de Sildenafil y del 1.000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de Sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de Sildenafil eran todavía aproximadamente 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 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 (1.200 mg tres veces al día), con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la Cmax de Sildenafil y del 210% en la AUC de Sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir.

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 moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de Sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (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 Cmax, el tmax, 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 específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con 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 convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con Sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C max de sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de Sildenafil.

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de provocar 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 (IC50 > 150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que Sildenafil 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, Sildenafil demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada.

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron

inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Sildenafil, está contraindicado.

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. 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 decúbito supino 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, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

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

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el 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.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos:

diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina 11, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfaadrenérgicos, 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 media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mm Hg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mm Hg. Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró Sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos. 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.

En voluntarios varones sanos, la administración de sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la C_{max} de bosentan (125 mg dos veces al día).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

El uso de Sildenafil no está indicado en mujeres.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Tras la administración oral de Sildenafil no se observaron efectos adversos relevantes en los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos.

No hubo efectos sobre la movilidad ni la morfología de los espermatozoides de voluntarios sanos tras administrarles una sola dosis de 100 mg de Sildenafil por vía oral.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Sildenafil sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

En los estudios clínicos con Sildenafil se notificaron mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Sildenafil, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

Sobredosis

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 aumentó. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que Sildenafil se une intensamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

Presentaciones:

Envase conteniendo x 2, x 4 y x 10 films de desintegración oral.

Conservar a temperatura ambiente menores a 25 °C.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel. (02) 1722

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por:

ZIM LABORATORIES LIMITED,

B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar, Nagpur 441 501,

Maharashtra State, India.



URUFARMA S.A.

Monte Caseros 3260 - Montevideo - Uruguay - Teléfono 2487 2424

E-mail: depto_medico@urufarma.com.uy

Pág. Web: www.urufarma.com.uy

Representante en Uruguay de ZIM LABORATORIES LIMITED - INDIA

PC491/C/21/00