

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dragul 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Dragul 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Dragul 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dragul 25 mg:
Cada comprimido contiene 25 mg de sildenafil (como citrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Dragul 50 mg:
Cada comprimido contiene 50 mg de sildenafil (como citrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Dragul 100 mg:
Cada comprimido contiene 100 mg de sildenafil (como citrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Dragul 25 mg: Comprimidos de forma elíptica y color azul, grabados con “-” en una cara.
Dragul 50 mg: Comprimidos de forma elíptica y color azul.
Dragul 100 mg: Comprimidos de forma elíptica y color azul, grabados con “+” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. 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 Dragul sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

4.2. Posología y forma de administración

Administración por vía 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 Dragul con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas (ver sección 5.2).

Uso en ancianos

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos.

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) debería 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) debería 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

Dragul 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 4.4), una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), 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.

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 disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Dragul está contraindicado en pacientes que han perdido la visión de 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 4.4).

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 isquémico cerebral 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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

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 (ver sección 5.1). 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 hipertrófica 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.

Dragul potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

Se ha informado, en la asociación temporal con el uso de Dragul, durante el seguimiento post-comercialización de acontecimientos cardiovasculares graves, 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, padecían factores de riesgo cardiovasculares anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco después de la relación sexual y unos pocos sucedieron después del uso de Dragul sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

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 carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma o leucemia).

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.

Se han comunicado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar Dragul y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de sildenafil con ritonavir (ver sección 4.5).

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 más susceptibles de padecerla (ver sección 4.5). Ésta es más probable que ocurra en las cuatro horas posteriores a la toma de sildenafil. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar la administración de sildenafil. Por otro lado se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

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.

El uso de Dragul no está indicado en mujeres.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafilo

Estudios in vitro:

El metabolismo de sildenafilo 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 sildenafilo.

Estudios in vivo:

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafilo cuando se administró concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafilo se administra concomitantemente con los inhibidores de 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 P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la C_{max} de sildenafilo y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafilo eran todavía de aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafilo. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafilo no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafilo con ritonavir (ver sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafilo 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 sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C_{max} de sildenafilo y del 210% en la AUC de sildenafilo. Sildenafilo no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver sección 4.2). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafilo con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafilo (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 la AUC, la C_{max} , el t_{max} , la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafilo o de su metabolito principal en sangre.

Cimetidina (800 mg), es un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafilo cuando se administró simultáneamente con sildenafilo (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 sildenafilo.

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

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 sildenafilo 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).

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de presentar 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente $1 \mu M$, no es probable que Dragul 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/CMPC (ver sección 5.1), 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 4.3).

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 4.2 y 4.4). 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 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 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.

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 II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas 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 media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg.

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 (ver sección 5.1).

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Dragul no está indicado en mujeres.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad de Dragul se basa en 8691 pacientes que recibieron el régimen posológico adecuado en 67 ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron dolor de cabeza, 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 periodo estimado superior a 9 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado al titular de la autorización de comercialización e incluido en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable.

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 por órganos y sistemas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

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 ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos sistema inmunológico Raros	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos sistema nervioso	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Poco frecuentes	Somnolencia, hipoestesia
Raros	Accidente cerebrovascular, síncope
Muy raros	Ataque isquémico transitorio, convulsiones, convulsiones recurrentes
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos visuales, distorsión visual de los colores
Poco frecuentes	Trastornos conjuntivales, trastornos del ojo, de la lagrimación y otros trastornos
No conocidos	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.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Rubefacción
Raros	Hipotensión, hipertensión
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
Raros	Infarto de miocardio, fibrilación auricular
No conocidos	Arritmia ventricular, angina inestable, muerte cardíaca súbita.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	
Raros	Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Epistaxis
Raros	Dispepsia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Vómitos, náusea, boca seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuentes	Erupciones cutáneas
Trastornos del aparato reproductor y la mama	
Poco frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Erección prolongada, priapismo, hematospermia, hemorragia del pene.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Hematuria
	Dolor torácico, fatiga

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Investigaciones Poco frecuentes	Frecuencia cardiaca aumentada

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaRAM.es

4.9. 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 la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC G04B E03.

Sildenafil es una terapia de administración oral para el tratamiento de la disfunción eréctil. En condiciones normales, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.

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 degeneración 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.

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5, implicada en el proceso de erección. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Tiene una selectividad 10 veces mayor que por la PDE6, que participa en el mecanismo de fototransducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardiaca.

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar la ventana durante la cual sildenafil podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio utilizando plestismografía peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, el tiempo mediano de inicio de una erección con rigidez superior al 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (rango de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafil. En otro estudio utilizando también RigiScan, sildenafil, a las 4-5 horas de ser administrado, aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la tensión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la tensión arterial sistólica, en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafil, fue de 8,4 mmHg y de 5,5 mmHg en la tensión arterial diastólica. Estas disminuciones en la tensión arterial concuerdan con los efectos vasodilatadores de sildenafil, probablemente debido al aumento de los niveles de GMPc en la musculatura lisa vascular. Dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre ECG.

En un estudio sobre los efectos hemodinámicas de una dosis única de 100 mg de sildenafil administrada por vía oral en 14 pacientes con enfermedad coronaria obstructiva grave (estenosis >70% de al menos una arteria coronaria), la presión arterial sistólica y diastólica media en reposo disminuyeron alrededor del 7% y 6% respectivamente, en comparación a los datos basales. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó un 9%. Sildenafil no presentó efectos sobre el rendimiento cardíaco, y no afectó al flujo sanguíneo en arterias coronarias estenosadas.

Se demostró que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el tiempo necesario para desencadenar la aparición de una angina con el uso de sildenafil en comparación con placebo en un estudio de prueba de esfuerzo, doble ciego, controlado con placebo, con 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicación antianginosa habitual (excepto nitratos).

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafil no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que sildenafil (dosis única 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores estimulados por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del espermatozoides tras la administración oral de dosis únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

Información adicional sobre ensayos clínicos:

En los ensayos clínicos sildenafil se administró a más de 8.000 pacientes en edades comprendidas entre los 19 y 87 años. Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: ancianos (19,9%), pacientes con hipertensión (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), enfermedades cardíacas isquémicas (5,8%), hiperlipidemia (19,8%), lesión medular (0,6%), depresión (5,2%), resección transuretral de la próstata (3,7%), prostatectomía radical (3,3%). Los siguientes grupos, no estuvieron bien representados o se excluyeron de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía de pelvis, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con disfunción renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver sección 4.3).

En los estudios de dosis fijas, la proporción de pacientes que reconoció que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación a un 25% con placebo. En ensayos clínicos controlados, la proporción de abandonos atribuibles a sildenafil fue baja y similar al placebo.

Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que informaron de mejoría con sildenafil fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), ancianos (67%), diabetes mellitus (59%), enfermedad cardíaca isquémica (69%), hipertensión (68%), resección transuretral de la próstata (RTUP) (61%), prostatectomía radical (43%), lesión medular (83%), depresión (75%). La seguridad y eficacia de sildenafil se mantuvo en los estudios a largo plazo.

5.2. 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 C_{max} 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 la 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 (38nM). 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.

Metabolismo o 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 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente del 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 4l 1/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 la orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos:

Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios ancianos sanos (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 de 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 de 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 C_{max} 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 aumento 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelaron un riesgo especial para humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo comprimido:

Celulosa microcristalina
Fosfato cálcico dibásico.
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico

Cubierta:

Alcohol polivinílico
Polietilenglicol 3350
Dioxido de titanio (E171)
Talco
Laca de aluminio índigo carmín

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de lámina aluminio/PVdC con alveolos de PVC+PVdC en envases de:

Dragul 25 mg: envases con 4 comprimidos.

Dragul 50 mg: envases con 1, 2, 4, 8 comprimidos.

Dragul 100 mg: envases con 4, 8 comprimidos.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación de medicamentos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biowise Pharmaceuticals, S.L.

C/Teixidors 22,

Polígono Can Rubiol

07141-Marratxí

Illes Balears

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dragul 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.721

Dragul 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.723

Dragul 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 71.720

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Dragul 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 09 de diciembre de 2009

Dragul 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 09 de diciembre de 2009

Dragul 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 09 de diciembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018