

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafil Viatris 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sildenafil Viatris 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sildenafil Viatris 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de sildenafil como citrato de sildenafil.
Cada comprimido contiene 50 mg de sildenafil como citrato de sildenafil.
Cada comprimido contiene 100 mg de sildenafil como citrato de sildenafil.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color azul, de forma redonda, biconvexos, grabado con una “M” en una cara y “SL 25” en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de color azul, de forma redonda, biconvexos, grabado con una “M” en una cara y “SL 50” en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de color azul, de forma redonda, biconvexos, grabado con una “M” en una cara y “SL 100” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sildenafil Viatris está indicado en hombres adultos con disfunción eréctil, 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.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es de una vez al día.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

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 tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg hasta 100 mg, según sea necesario.

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 tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y 100 mg, según sea necesario.

Población pediátrica

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 4.4), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de 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 estabilizados antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, deberá considerarse el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración:

Por vía oral.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 y, por lo tanto, está contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

La administración concomitante de inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como el riociguat, está contraindicada, ya que podría causar hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

No deben utilizarse medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres en los que esté desaconsejada la actividad sexual (p. ej., pacientes con trastornos cardiovasculares graves como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Sildenafil está contraindicado en pacientes que tienen pérdida de 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 4.4).

No se ha estudiado la seguridad de sildenafil 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), antecedente reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y de conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina 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

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 un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, dando lugar a una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 5.1). 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 en combinación con la actividad sexual. Los pacientes con una mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyendo aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (p. ej., estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el raro 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 (ver sección 4.3).

Se han notificado, en la asociación temporal con el uso de sildenafil, durante el seguimiento post-comercialización, 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 notificó 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, deben utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil en la experiencia tras la comercialización. En caso de presentar una erección con una duración superior a 4 horas, el paciente deberá buscar asistencia médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a una lesión del tejido del pene y a una pérdida permanente de la potencia eréctil.

Uso concomitante con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil

Aún no se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, u otros tratamientos para 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 PDE5 (ver sección 4.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara en relación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Debe advertirse al paciente que, en el caso de un defecto visual repentino, deje de tomar sildenafil y consulte inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafilo a pacientes que están tomando un alfabloqueante, ya que la administración simultánea 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 4 horas posteriores a la toma de sildenafilo. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar la administración de sildenafilo. Debe considerarse el inicio del tratamiento con sildenafilo a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

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

Uso en mujeres

El uso de sildenafilo no está indicado en mujeres.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”

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 y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de sildenafilo.

Estudios in vivo

El análisis de los datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos, indicaron una reducción de la aclaración de sildenafilo cuando se administró concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 (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, debe considerarse una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que 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 1.000% (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 administró sildenafilo solo. Este hecho es coherente 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 de 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, un 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 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). Podrían esperarse efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP3A4, como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día durante 5 días), hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC). En voluntarios varones sanos, no hubo evidencia de ningún efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la C_{max} , el t_{max} , la constante de la velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal circulante. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450, e inhibidor no específico de CYP3A4, produjo un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se administró conjuntamente 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, y puede provocar pequeños incrementos en los niveles plasmáticos de sildenafil.

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los medicamentos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró ningún efecto sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores de CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores de CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los canales del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo de CYP450 (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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras la administración de las dosis recomendadas, son de, aproximadamente, $1 \mu M$, 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, como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver sección 5.1), sildenafil potenció los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, está contraindicada su administración concomitante con los dadores de óxido nítrico o con los nitratos en cualquiera de sus formas (ver sección 4.3).

Riociguat: Se realizaron estudios preclínicos que mostraron un efecto hipotensor sistémico aditivo cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En estudios clínicos realizados, se demostró que el riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No se hay evidencia de un efecto

clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con los inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil, está contraindicado (ver la sección 4.3).

La adición de una dosis única de sildenafil a sacubitrilo/valsartán en estado estacionario en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial en comparación con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sildenafil en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

La administración concomitante de sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes susceptibles 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), estabilizados con 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, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina se administraron simultáneamente a pacientes estabilizados con el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estas notificaciones incluyeron mareo y sensación de vahído, pero no síncope.

No se han observado interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) de forma concomitante con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizados ambos por 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 medicamentos antihipertensivos, diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, medicamentos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, bloqueantes de los canales del calcio 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 medicamento a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética en el estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, que 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).

4.6. 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 (ver sección 5.1).

4.7. 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 ensayos clínicos con sildenafil se notificaron mareo y alteraciones visuales. Por lo tanto, los pacientes deben tener en cuenta cómo van a reaccionar a sildenafil antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de sildenafil se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización que se han recogido, cubren un período estimado >10 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 manera fiable.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla que se muestra a continuación 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, así como por frecuencia de aparición en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

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	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones			rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico			hipersensibilidad	

Clasificación por Órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareo	somnolencia, hipoestesia	accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares		distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa	trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, 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 esclerótida
Trastornos del oído y del laberinto			vértigo, tinnitus	sordera
Trastornos cardíacos			palpitaciones, taquicardia	muerte súbita cardíaca*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		rubefacción, sofoco	hipertensión, hipotensión	

Clasificación por Órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	epistaxis, congestión sinusal	sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		náuseas, dispepsia	enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca	hipoestesia oral
Trastornos de la piel, del tejido subcutáneo			erupción	síndrome de Stevens-Johnson (SJS) *, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) *
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				hemorragia peneana, priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			dolor torácico, fatiga, sensación de calor	irritabilidad
Exploraciones complementarias			aumento de la frecuencia cardíaca	

* Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización

** Distorsión visual de los colores: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia y xantopsia

*** Trastornos del lagrimeo: ojo seco, trastorno lagrimal, lagrimeo aumentado

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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 las tasas de incidencia y la gravedad aumentaron. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia, pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubefacción, mareo, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

Tratamiento

En caso de sobredosis, deben adoptarse medidas normales de apoyo, según se requieran. 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 de sildenafil.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos, fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC: G04B E03.

Mecanismo de acción

Sildenafil es un tratamiento 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 entonces la enzima guanilato ciclasa, 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 de GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil actúa a nivel periférico sobre las erecciones. 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, se necesita estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5, que está implicada en el proceso de la erección. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Tiene una selectividad 10 veces mayor 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, 7, 8, 9, 10 y 11. En particular, 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 cardíaca.

Eficacia y seguridad clínica

Se diseñaron dos ensayos clínicos de forma específica para evaluar el intervalo de tiempo, tras la administración de la dosis, durante el cual sildenafil podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio utilizando plestismografía peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, la mediana del tiempo de inicio de erecciones con rigidez superior al 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (intervalo de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafil. En otro estudio utilizando también RigiScan, a las 4-5 horas de ser administrado, sildenafil aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación sexual.

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 en 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 el ECG.

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis única de 100 mg de sildenafil administrada por vía oral en 14 pacientes con enfermedad arterial coronaria grave (>70% de estenosis de al menos una arteria coronaria), las presiones arteriales sistólica y diastólica medias en reposo disminuyeron alrededor del 7% y 6%, respectivamente, en comparación con 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 con estenosis.

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

En algunos pacientes, se detectaron 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 del 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 asociada a la edad 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 del 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 (ver sección 4.6).

Información adicional sobre ensayos clínicos

En los ensayos clínicos, sildenafil se administró a más de 8.000 pacientes en edades comprendidas entre los 19-87 años. Estuvieron representados los siguientes grupos de pacientes: ancianos (19,9%), pacientes hipertensos (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), enfermedad cardíaca isquémica (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 insuficiencia renal o hepática graves y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver sección 4.3).

En los estudios de dosis fijas, la proporción de pacientes que notificó 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 a placebo.

Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que notificaron 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 mantuvieron en los estudios a largo plazo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sildenafil en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral en ayunas, se observan concentraciones plasmáticas máximas a los 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (intervalo del 25-63%). Tras la administración oral de sildenafil, el AUC y C_{max} aumentaron proporcionalmente a la dosis en el intervalo 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 el estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del medicamento. 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 del medicamento.

En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafil (100 mg como dosis única), se detectó menos del 0,0002% (promedio de 188 ng) de la dosis administrada, 90 minutos después de la administración de la dosis.

Biotransformación

Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (vía principal) 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* para la 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 semivida terminal de aproximadamente 4 horas.

Eliminación

El aclaramiento total de sildenafil es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una semivida de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos, predominante 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

Edad avanzada

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 jóvenes sanos (18-45 años). Debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a proteínas plasmáticas, la concentración plasmática de sildenafil libre fue del 40% aproximadamente.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafil tras la administración de una dosis oral única de 50 mg. El AUC y C_{\max} medios del metabolito N-desmetilo aumentaron hasta un 126% y 73%, respectivamente, en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la elevada variabilidad entre sujetos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, dando lugar a un aumento en el AUC y C_{\max} del 100% y 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 en un 200% y 79%, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, produciendo aumentos del AUC (84%) y C_{\max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma

edad sin insuficiencia hepática. No se ha estudiado la farmacocinética de sildenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelaron ningún riesgo especial para los humanos, en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)
Triacetina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sildenafilo Viatrix 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Blíster de PVC/Aluminio, acondicionados en estuches de 1, 2, 4, 8 o 12 comprimidos.

Sildenafilo Viatrix 50 mg y 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Blíster de PVC/Aluminio, acondicionados en estuches de 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 o 48 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15

DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sildenafil Viatris 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75723
Sildenafil Viatris 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75727
Sildenafil Viatris 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 75728

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

Fecha de la primera autorización: 30/marzo/ 2012
Fecha de la última renovación: 13/julio/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022