

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafil Macleods 25mg comprimidos recubiertos con película EFG

Sildenafil

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de sildenafil equivalente a 25mg 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, en forma de diamante, con el grabado "CL 35" en una cara y lisos en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG está indicado en hombres adultos con disfunción eréctil, que es la incapacidad para obtenerlo mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Es necesario que haya estimulación sexual para que Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG resulte efectivo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos

La dosis recomendada es 50 mg que se tomará, según sea necesario, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. Según la eficacia y la tolerancia, la dosis puede aumentarse a 100 mg o reducirse a 25 mg. La máxima dosis recomendada es 100 mg. La frecuencia posológica máxima recomendada es una vez al día. Si Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG se toma con la comida, es probable que se retrase el inicio del efecto en comparación con el estado en ayunas (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra a pacientes de edad avanzada (pacientes con 65 años de edad o más).

Insuficiencia renal

Las recomendaciones posológicas mencionadas en "Uso en adultos" corresponden a pacientes con deterioro renal de leve a moderado (aclaramiento de creatinina = 30-80 mL/min).

Dado que el aclaramiento del sildenafil disminuye en pacientes con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), se debería considerar una dosis de 25 mg. Según la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Insuficiencia hepática

Dado que el aclaramiento del sildenafil disminuye en pacientes con deterioro hepático (por ejemplo, cirrosis), se debería considerar una dosis de 25 mg. Según la eficacia y tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Población pediátrica

Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG no está indicado para menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos.

A excepción del ritonavir, para el cual no se recomienda la administración simultánea de Sildenafil (vea la Sección 4.4), se debería considerar una dosis inicial de 25 mg para pacientes que reciban tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 (ver sección 4.5).

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes 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).

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

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

De acuerdo con los efectos conocidos en la vía óxido nítrico/guanosinamonofosfato cíclico (cGMP) (vea sección 5.1), el sildenafil ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que está contraindicada su administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o cualquier forma de nitrato.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores de la guanilato-ciclase, como riociguat, está contraindicado ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluido el sildenafil, no deben administrarse a hombres para quienes no se aconseja la actividad sexual (por ejemplo, pacientes con trastornos cardiovasculares graves, como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de la visión en un ojo a causa de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NO), independientemente de si el episodio está asociado o no a la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

No se ha estudiado la seguridad del sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes, por lo cual su uso está contraindicado: deterioro hepático grave, hipotensión (tensión sanguínea < 90/50 mmHg), antecedentes recientes de accidentes cerebrovasculares o infarto de miocardio y trastornos hereditarios conocidos de degeneración retiniana como *retinitis pigmentosa* (una pequeña parte de estos pacientes presentan alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas retinianas).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es necesario realizar un examen físico y del historial del paciente para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las posibles causas subyacentes, antes de considerar un tratamiento farmacológico.

Factores de riesgo cardiovascular

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, los médicos deberán considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, dado que existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce disminuciones leves y transitorias de la tensión arterial (ver sección 5.1). Antes de recetar sildenafil, los médicos deberán considerar detenidamente si los pacientes con algunas enfermedades subyacentes pueden verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual. Los pacientes que presentan un aumento de la susceptibilidad a los vasodilatadores son, entre otros, aquellos con obstrucción de flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva hipertrófica), o aquellos con el síndrome raro de atrofia multisistémica que se manifiesta como un deterioro grave del control autónomo de la tensión arterial.

Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 4.3).

En el período de postcomercialización se han notificado efectos cardiovasculares graves, incluidos infarto de miocardio, angina inestable, muerte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en asociación temporal con el uso de Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, presentaban factores preexistentes de riesgo cardiovascular. Se informó que muchos de los acontecimientos ocurrieron durante la actividad sexual o inmediatamente después, y algunos se produjeron poco después de tomar Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos estuvieron directamente relacionados con estos factores o con otros.

Priapismo

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluido el sildenafil, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o la enfermedad de La Peyronie), o en pacientes con enfermedades que los predisponen al priapismo (como anemia depreanocítica, 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 PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil (REVATIO), 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 asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Debe advertirse a

los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

No se aconseja la administración concomitante de sildenafil con ritonavir (ver sección 4.5)

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se aconseja precaución cuando se administre sildenafil a pacientes que tomen alfabloqueantes, dado que es probable que la administración concomitante provoque hipotensión sintomática en algunas personas susceptibles (ver sección 4.5). Es más probable que esto ocurra durante las 4 horas siguientes a la ingesta de la dosis de sildenafil. Con el fin de minimizar la posibilidad de que aparezca hipotensión postural, es preciso estabilizar a los pacientes con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se recomienda iniciar el sildenafil con dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Además, los médicos deberán aconsejar a los pacientes qué hacer en el caso de que tengan síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

Los estudios con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio *in vitro*. No existe información sobre seguridad en la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por esta razón debe administrarse sildenafil a estos pacientes solo después de una evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios.

Uso en mujeres

El uso de Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG no está indicado en mujeres.

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 sildenafil

Estudios in vitro

El metabolismo del 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 del sildenafil.

Estudios in vivo

Los datos del análisis farmacocinético de la población del ensayo clínico indicaron una reducción del aclaramiento del sildenafil cuando se administró junto con inhibidores de la CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Si bien no se observó un aumento de la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes, debería considerarse una dosis inicial de 25 mg cuando se administra el sildenafil junto con inhibidores de la CYP3A4.

La administración concomitante de ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH y un inhibidor muy potente del P450, en estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces) de la $C_{\text{máx}}$ del sildenafil y un aumento del 1.000% (11 veces) en el AUC del sildenafil plasmático. En 24 horas, las concentraciones plasmáticas del sildenafil se acercaban aún a 200 ng/mL, en comparación con aproximadamente 5 ng/mL cuando el sildenafil se administraba en monoterapia. Esto concuerda con los fuertes efectos del ritonavir en una gama amplia de sustratos del P450. El sildenafil no afectó la farmacocinética del ritonavir. De acuerdo con estos resultados farmacocinéticos, no es aconsejable la administración concomitante de sildenafil y ritonavir (ver sección

4.4) y, de cualquier manera, la dosis máxima de sildenafil no debería exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas.

La administración concomitante de saquinavir, inhibidor de la proteasa de VIH e inhibidor del CYP3A4, en estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día) y sildenafil (100 mg en dosis única) produjo un aumento del 140% en la $C_{\text{máx}}$ del sildenafil y un aumento de 210% en el AUC del sildenafil. El sildenafil no afectó la farmacocinética del saquinavir (ver sección 4.2). Cabe esperar que los inhibidores más potentes del CYP3A4, como ketoconazol e itraconazol, tengan efectos mayores.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, en estado de equilibrio (500 mg dos veces al día durante 5 días), se observó un incremento del 182% en la exposición sistémica al sildenafil (AUC). En hombres voluntarios sanos normales, no se observaron indicios del efecto de la azitromicina (500 mg al día durante 3 días) en el AUC, la $C_{\text{máx}}$, el $t_{\text{máx}}$, la constante de la velocidad de eliminación, o la subsiguiente semivida del sildenafil o su principal metabolito circulante. La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, causó un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas del sildenafil en la administración concomitante con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del CYP3A4 en la pared intestinal y puede originar incrementos pequeños en las concentraciones plasmáticas del Sildenafil.

Dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil.

Si bien no se realizaron estudios de interacciones específicas para todos los medicamentos, el análisis farmacocinético de la población no indicó ningún efecto de los medicamentos concomitantes en la farmacocinética del sildenafil cuando se agruparon como inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazida y diuréticos, diuréticos de asa y ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del canal de calcio, antagonistas de los receptores adrenérgicos β o inductores del metabolismo del 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.

El nicorandil es un híbrido de activador del canal de potasio y de 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

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$) del citocromo P450. Dadas las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil de aproximadamente $1 \mu\text{M}$ después de las dosis recomendadas, no es probable que Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

No existe información sobre la interacción del sildenafil y los inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo

De acuerdo con los efectos conocidos en la vía del óxido nítrico/GMPc (ver sección 5.1), el sildenafil ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que está contraindicada su administración concomitante con los dadores de óxido nítrico o cualquier forma de nitrato (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.3).

La administración concomitante de sildenafil a pacientes que reciben alfabloqueantes puede provocar hipotensión sintomática en algunas personas susceptibles. Es más probable que esto ocurra durante las 4 horas siguientes a la ingesta de la dosis de sildenafil (ver secciones 4.2 y 4.4). En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administró el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) simultáneamente a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizada con doxazosina. En estas poblaciones de estudio, las reducciones medias adicionales de la tensión arterial observadas en decúbito supino fueron de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, y las reducciones medias adicionales de la tensión arterial en bipedestación fueron de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administró sildenafil y doxazosina simultáneamente a pacientes estabilizados con doxazosina, hubo notificaciones poco frecuentes de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática, con síntomas como mareos intensos y ligeros, pero ningún síncope.

No se observaron interacciones significativas con la administración concomitante de sildenafil (50 mg) y tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos metabolizados por el CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con una media de concentraciones máximas de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

En el agrupamiento de las siguientes clases de antihipertensores: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, antihipertensores (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes neuronales adrenérgicos, bloqueantes del canal de calcio y bloqueantes adrenérgicos α , no se observaron diferencias en los perfiles de efectos adversos en pacientes que tomaban sildenafil en comparación con los que tomaban el placebo. En un estudio de interacción específica, donde se administró sildenafil (100 mg) junto con amlodipina en pacientes hipertensos, se observó una reducción adicional de la tensión sistólica en decúbito supino de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión diastólica en decúbito supino fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la tensión arterial tuvieron una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafil en monoterapia a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética en estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, ambos sustratos de 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).

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG no está indicado para mujeres.

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

No se encontraron efectos adversos importantes en estudios de reproducción en ratas y conejos tras la administración oral de sildenafil.

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 Macleods sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Como se notificó la manifestación de mareos y alteración en la visión en ensayos clínicos con sildenafil, los pacientes deben ser conscientes de cómo reaccionan a Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG antes de conducir o emplear máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Sildenafil Macleods comprimidos recubiertos con película EFG se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. En los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes notificadas entre los pacientes tratados con sildenafil fueron cefalea, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareos, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Se han reunido las reacciones adversas provenientes de la vigilancia de postcomercialización durante un período estimado de > 10 años. Debido a que no se notifican todas las reacciones adversas al Titular de la Autorización de Comercialización ni se incorporan a la base de datos de seguridad, no es posible determinar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tablase presentan todas las reacciones adversas médicamente importantes, que ocurrieron en ensayos clínicos con una incidencia mayor que la del placebo, clasificadas por clase de sistemas y órganos y su frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$).

Dentro de cada grupo defrecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas médicamente importantes notificadas con una incidencia mayor que la del placebo en estudios clínicos controlados y reacciones adversas médicamente importantes notificadas a través de la vigilancia de postcomercialización.

| Clasificación por órganos y | Muy frecuentes | Frecuentes ($\geq 1/100$ y | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y | Raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$) |
|-----------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------------|--|
|-----------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------------|--|

| sistemas | ($\geq 1/10$) | (<1/10) | (<1/100) | |
|-------------------------------------|-----------------|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | | | Rinitis | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad | |
| 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, fopsia, 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 |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo, acúfenos | Sordera |

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ y <1/10) | Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y <1/100) | Raras ($\geq 1/10.000$ y <1/1.000) |
|---|--------------------------------|------------------------------------|--|---|
| Trastornos cardiacos | | | Taquicardia, palpitaciones | Muerte cardiaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable |
| Trastornos vasculares | | Rubefacción, acaloramiento | Hipertensión, hipotensión | |
| 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 y del tejido subcutáneo | | | Erupción | Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo | | | 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 | | | Frecuencia cardíaca aumentada | |

*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

En estudios de dosis única con voluntarios que recibieron dosis 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. Las dosis de 200 mg no produjeron un aumento de la eficacia, pero aumentaron la incidencia de reacciones adversas (cefalea, acaloramiento, mareos, dispepsia, congestión nasal, alteración de la visión).

En casos de sobredosis, es preciso adoptar las medidas estándares de apoyo según sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento debido a que la fuerte unión del sildenafil a las proteínas plasmáticas impide que se elimine en la orina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El sildenafil es un tratamiento oral para la disfunción eréctil. En el ámbito natural, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil disminuida aumentando el flujo sanguíneo en el pene.

El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene libera óxido nítrico (NO) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico a continuación activa la enzima guanilato-ciclase, que provoca el aumento en los niveles de guanosina monofosfatocíclico (GMPc), causante de la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos y así se permite el ingreso de sangre.

El sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para GMPc en el cuerpo cavernoso, donde la PDE5 es responsable de la degradación de GMPc. El sildenafil tiene un sitio periférico de acción en las erecciones. El sildenafil no tiene un efecto relajante directo en cuerpos cavernosos humanos aislados pero aumenta potencialmente el efecto relajante del NO en este tejido. Cuando no se activa la vía NO/GMPc, como ocurre con la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 producida por el sildenafil provoca un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por consiguiente, se necesita la estimulación sexual para que el sildenafil produzca los efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han demostrado que el sildenafil tiene acción selectiva para la PDE5, que participa en el proceso de la erección. Su efecto es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas conocidas. La selectividad es 10 veces mayor en comparación con la PDE6 que interviene en la vía de fototransducción en la retina. En las dosis máximas recomendadas, la selectividad es 80 veces mayor en comparación con la PDE1, y es 700 veces mayor frente a las PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. En especial, la selectividad del sildenafil es 4000 veces mayor para la PDE5 que para la PDE3, la isoforma de la fosfodiesterasa específica de AMPc que participa en el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia clínica y seguridad

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar el intervalo de tiempo posterior a la dosis durante el cual el sildenafil produce una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio en el que se realizó una pletismografía penénea (RigiScan) a pacientes en ayunas, la mediana del tiempo hasta el inicio para quienes tuvieron erecciones con una rigidez del 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (intervalo de 12 a 37 minutos) con el sildenafil. En otro estudio realizado mediante RigiScan, el sildenafil logró producir una erección en respuesta a la estimulación sexual entre 4 y 5 horas después de la dosis.

El sildenafil produce disminuciones leves y transitorias de la tensión arterial que, en la mayoría de los casos, no provocan efectos clínicos. Después de una dosis oral de 100 mg de sildenafil, la disminución máxima media de la tensión arterial sistólica en decúbito supino fue 8,4 mmHg. El cambio correspondiente en la tensión arterial diastólica en decúbito supino fue de 5,5 mmHg. Estas disminuciones de la tensión arterial coinciden con los efectos vasodilatadores del sildenafil, probablemente debido al aumento de los

niveles de GMPc en el músculo liso vascular. Las dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicos de importancia clínica que en el ECG.

En un estudio de los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con enfermedad coronariagave (estenosis de >70% de por lo menos una arteria coronaria), la media de las tensiones arteriales sistólica y diastólica en reposo disminuyó un 7% y 6%, respectivamente, en comparación con los valores iniciales. La media de la tensión arterial sistólica pulmonar disminuyó en un 9%. El sildenafil no mostró ningún efecto en el gasto cardíaco y no deterioró el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias estenosadas.

En un estudio de prueba de esfuerzo, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicamentos antianginosos regularmente (excepto nitratos). Los resultados demostraron 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 algunos sujetos, se detectaron diferencias leves y transitorias en la diferenciación de colores (azul/verde) mediante el examen de discriminación de matices Farnsworth-Munsell 100 Hue tomado 1 hora después de la dosis de 100 mg, sin efectos evidentes después de las 2 horas posteriores a la dosis. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de colores se relaciona con la inhibición de la PDE6, que interviene en la cascada de fototransducción de la retina. El sildenafil no afecta la agudeza visual ni la sensibilidad al contraste. En un estudio reducido, controlado con placebo, de pacientes con degeneración macular prematura confirmada (n=9), el sildenafil (dosis única de 100 mg) no demostró cambios significativos en las pruebas visuales que se llevaron a cabo (agudeza visual, prueba de Amsler, discriminación de colores con semáforo simulado, perímetro de Humphrey y prueba de fotoestrés).

No se observó ningún efecto en la motilidad o la morfología de los espermatozoides después de dosis orales de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos (ver sección 4.6).

Información adicional sobre ensayos clínicos

En ensayos clínicos se administró sildenafil a más de 8000 pacientes de 19 a 87 años. Estaban representados los siguientes grupos de pacientes: pacientes de edad avanzada (19,9%), pacientes con hipertensión (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), cardiopatía isquémica (5,8%), hiperlipidemia (19,8%), lesión en médula espinal (0,6%), depresión (5,2%), prostatectomía transuretral (3,7%), prostatectomía radical (3,3%). Los siguientes grupos no estaban bien representados o fueron excluidos de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía pélvica, pacientes que habían recibido radioterapia, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y pacientes con determinadas cardiopatías vasculares (ver sección 4.3).

En estudios de dosis fijas, las proporciones de pacientes que observaron una mejora de sus erecciones con el tratamiento fueron 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación con el 25% de los que recibieron placebo. En ensayos clínicos controlados, la tasa de suspensión del tratamiento a causa del sildenafil fue baja y similar a la del placebo.

En todos los ensayos, las proporciones de pacientes que recibían sildenafil y observaron una mejoría fueron las siguientes: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), edad avanzada (67%), diabetes mellitus (59%), cardiopatía isquémica (69%), hipertensión (68%), prostatectomía transuretral (61%), prostatectomía radical (43%), lesión en médula espinal (83%), depresión (75%). La seguridad y la eficacia del sildenafil se mantuvo en 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 Macleods comprimido recubierto con película EFG 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

El sildenafil se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan después de entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) de la toma de la dosis oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (intervalo de 25-63%). Después de la dosis oral de sildenafil, las AUC y $C_{máx}$ aumentan en proporción con la dosis en el intervalo de dosis recomendado (25-100 mg).

Cuando se toma sildenafil con alimentos, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio en el $t_{máx}$ de 60 minutos y una reducción media en la $C_{máx}$ de 29%.

Distribución

La media del volumen de distribución en estado de equilibrio (V_d) para sildenafil es 105 l, lo que indica la distribución a los tejidos. Después de una dosis oral única de 100 mg, la media de la concentración plasmática máxima total de sildenafil es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que el sildenafil (y su principal metabolito circulante N-desmetilo) se une en un 96% a las proteínas plasmáticas, el resultado es una media de la concentración plasmática libre máxima para sildenafil de 18 ng/mL (38 nM). La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del fármaco.

En voluntarios sanos que reciben sildenafil (dosis única de 100 mg), menos del 0,0002% (promedio de 188 ng) de la dosis administrada estaba presente en el semen eyaculado 90 minutos después de la toma de la dosis.

Biotransformación

El sildenafil se elimina predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas del CYP3A4 (vía principal) y del CYP2C9 (vía secundaria). El principal metabolito circulante se produce como resultado de la N-desmetilación del sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por la fosfodiesterasa similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* para la PDE5 de aproximadamente 50% del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de aproximadamente el 40% de las observadas para el sildenafil. El metabolito N-desmetilo se continúa metabolizando, con una semivida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminación

El aclaramiento corporal total del sildenafil es de 41 l/h con una semivida en fase terminal resultante de 3-5 h. Después de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta como metabolitos, en mayor grado, en las heces (alrededor del 80% de la dosis oral administrada) y, en menor grado, en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en grupos de pacientes especiales

Edad avanzada

Los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más) tuvieron un aclaramiento reducido de sildenafil, que produjo concentraciones plasmáticas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilo aproximadamente un 90% mayores que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18-45 años). Debido a las diferencias en la unión a las proteínas plasmáticas a causa de la edad, el aumento correspondiente en la concentración plasmática libre de sildenafil fue de aproximadamente un 40%.

Insuficiencia renal

En voluntarios con deterioro renal de leve a moderado (aclaramiento de creatinina = 30-80 mL/min), la farmacocinética del sildenafil no se vio alterada después de recibir una dosis oral única de 50 mg. La media de la AUC y la $C_{máx}$ del metabolito N-desmetilo aumentó hasta el 126% y hasta el 73%, respectivamente, en comparación con voluntarios sin deterioro renal y combinados por edades. Sin embargo, debido a la gran variabilidad entre sujetos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), disminuyó el aclaramiento del sildenafil, lo que produjo aumentos medios de la AUC y la $C_{máx}$ de 100% y 88% respectivamente, en comparación con voluntarios sin deterioro renal y combinados por edades. Además, los valores de la AUC y la $C_{máx}$ del metabolito N-desmetilo tuvieron aumentos significativos del 200% y del 79%, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B) el aclaramiento del sildenafil disminuyó, y produjo aumentos en la AUC (84%) y la $C_{máx}$ (47%) en comparación con voluntarios sin deterioro hepático y combinados por edades. No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo especial para seres humanos a partir de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad por dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato cálcico dihidrato
Croscarmelosa de sodio
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa 6cP
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Laca de aluminio indigotina (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster: PVC grueso claro (recubierto con PVdC de 60 gsm) y papel de aluminio en una caja de cartón.
Tamaño de envase: 2, 4, 8, 12 y 24 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado 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

Macleods Pharma España S.L.U.
World Trade Center Barcelona
Moll de Barcelona, s/n,
08039 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77328

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

Marzo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022