

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Azulsix 25 mg comprimidos masticables EFG  
Azulsix 50 mg comprimidos masticables EFG  
Azulsix 100 mg comprimidos masticables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Azulsix 25 mg:

Cada comprimido masticable contiene 25 mg de sildenafilo formado in situ a partir de 35,12 mg de sildenafilo citrato.

Excipientes: 2,15mg de aspartamo  
70,4575 mg de lactosa monohidrato

Azulsix 50 mg:

Cada comprimido masticable contiene 50 mg de sildenafilo formado in situ a partir de 70,24 mg de sildenafilo citrato.

Excipientes: 4,30 mg de aspartamo  
140,915 mg de lactosa monohidrato

Azulsix 100 mg:

Cada comprimido masticable contiene 100 mg de sildenafilo formado in situ a partir de 140,48 mg de sildenafilo citrato.

Excipientes: 8,60 mg de aspartamo  
281,83 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Azulsix 25 mg: Comprimidos de forma triangular, biconvexa y color blanco, grabados con “25” en una cara.

Azulsix 50 mg: Comprimidos de forma triangular, biconvexa y color blanco, grabados con “50” en una cara.

Azulsix 100 mg: Comprimidos de forma triangular, biconvexa y color blanco, grabados con “100” 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 Azulsix sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

## 4.2. Posología y forma de administración

Administración por vía oral. Los comprimidos se deben masticar y tragar.

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

### *Uso en pacientes de edad avanzada:*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

### *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.

### *Población pediátrica*

Azulsix 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).

Azulsix 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.

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

Se ha informado, en la asociación temporal con el uso de sildenafil, 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 sildenafil 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 cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple 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 Azulsix 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 Azulsix no está indicado en mujeres.

#### ***Advertencias sobre excipientes***

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

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

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil*

##### *Estudios in vitro:*

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

##### *Estudios in vivo:*

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la  $C_{max}$  de sildenafil y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra solo sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (ver sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la  $C_{max}$  de sildenafil y del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver sección 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 sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre la AUC, la  $C_{max}$  el  $t_{max}$ , la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre.

Cimetidina (800 mg), es un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró simultáneamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

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

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).

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 Sildenafil altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

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

##### *Estudios in vivo:*

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (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 sildenafilo (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

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

Sildenafilo (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 sildenafilo, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafilo (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 sildenafilo como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

Sildenafilo (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 Azulsix no está indicado en mujeres.

Tras la administración oral de sildenafilo 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 sildenafilo se informó de mareos, y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Azulsix antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

El perfil de seguridad de sildenafilo 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 clínicos entre los pacientes tratados con sildenafilo 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 ( $> 1/10$ ), frecuentes ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), 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.**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos sistema inmunológico</b>	
Raros	Reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	
Frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareo
Raros	Somnolencia, hipoestesia
Muy raros	Accidente cerebrovascular, síncope
	Ataque isquémico transitorio, convulsiones, convulsiones recurrentes
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	
Poco frecuentes	Trastornos visuales, distorsión visual de los colores
No conocidos	Trastornos conjuntivales, trastornos del ojo, de la lagrimación y otros trastornos
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), oclusión vascular retiniana y defectos del campo visual.
Raros	Vértigo, acúfenos.
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes	Sordera *
Raros	
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Poco frecuentes	Rubefacción
Raros	
No conocidos	Hipotensión, hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Infarto de miocardio, fibrilación auricular
	Arritmia ventricular, angina inestable, muerte cardíaca súbita.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Raros	Congestión nasal Epistaxis
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Frecuentes Raros	
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b> Poco frecuentes Desconocidas	Dispepsia Vómitos, náusea, boca seca
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> Poco frecuentes	Erupciones cutáneas
<b>Trastornos del aparato reproductor y la mama</b> Poco frecuentes	Síndrome de Steven-Johnson (SJS), necrosis tóxica (NET)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Poco frecuentes	Mialgia
<b>Investigaciones</b> Poco frecuentes	Erección prolongada, priapismo.
	Dolor torácico, fatiga
	Frecuencia cardíaca aumentada

*\*Trastornos del oído y del laberinto:* sordera súbita. Durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, entre ellos sildenafil.

#### 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 la disfunción eréctil.

**Código ATC:** G04B E03

El 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 consiguiente llenado de los mismos.

El sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es responsable de la degradación del GMPc. El sildenafil actúa a nivel periférico sobre la erección. El 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 necesaria la estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Los estudios *in vitro* han mostrado que el 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, 7, 8, 9, 10 y 11. En particular, el sildenafil es 4000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

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 medio 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, el 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 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 coronaria obstructiva grave (estenosis >70% de al menos una arteria coronaria), la presión arterial sistólica y diastólica media en reposo disminuyó 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, en 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 de 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, el sildenafil se administró a más de 8000 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 a 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

El sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral en ayunas, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (media 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> de 60 minutos y una reducción media en la C<sub>max</sub> del 29%.

## Distribución

El volumen medio de distribución (Vd) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración por vía oral de una dosis única de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de sildenafil es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que sildenafil (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre media de sildenafil de 18 ng/ml (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

En la eyaculación de voluntarios sanos que tomaron comprimidos de 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 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 el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

## Eliminación

El aclaramiento total de sildenafil es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

## Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### *Pacientes de edad avanzada:*

Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

### *Insuficiencia renal:*

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y Cmax medios del metabolito N-desmetilo aumentaron el 126% y el 73% respectivamente, en comparación a voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la elevada variabilidad entre personas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y Cmax del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y Cmax para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 79% y 200%, respectivamente.

### *Insuficiencia hepática:*

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y Cmax (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**

Polacrilina potásica  
Sílice coloidal anhidra  
Lactosa monohidrato  
Povidona K-30  
Aspartamo (E 951)  
Croscarmelosa sódica  
Sabor a menta  
    Saborizantes  
    Maltodextrina  
    Almidón modificado de maíz  
    Pulegona  
Estearato de magnesio  
Hidróxido de potasio (para ajustar el pH) o  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.  
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de de PVC/PCTFE transparente-Aluminio en envases de:  
Azulsix 25 mg: envases con 1, 4, 8, 12 comprimidos masticables.  
Azulsix 50 mg: envases con 1, 2, 4, 8, 12 comprimidos masticables.  
Azulsix 100 mg: envases con 1, 4, 8, 12 comprimidos masticables.

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**

FARMALIDER S.A  
C/ Aragoneses, 15  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Azuslix 25 mg comprimidos masticables EFG:  
Azulsix 50 mg comprimidos masticables EFG: 77.854  
Azulsix 100 mg comprimidos masticables EFG:

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

Agosto 2013

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2017