

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafil Kern Pharma 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de sildenafil (como citrato).

Excipientes con efecto conocido: Menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos redondos, blancos, biconvexos, recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Población pediátrica

Tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar. Se ha demostrado eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento sólo debe iniciarse y controlarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En caso de deterioro clínico, pese al tratamiento con sildenafil, deberán considerarse terapias alternativas.

Posología

Adultos

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día (TID). Los médicos deben advertir a los pacientes que olviden tomar sildenafil, que tomen una dosis tan pronto como sea posible y que después continúen con la dosis normal. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Población pediátrica (de 1 a 17 años)

En pacientes pediátricos entre 1 a 17 años, la dosis recomendada para pacientes ≤ 20 kg es de 10 mg tres veces al día y para pacientes > 20 kg es de 20 mg tres veces al día. En pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) no deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas (ver también secciones 4.4 y 5.1). No se deben utilizar los comprimidos de 20 mg en aquellos casos en que se deba administrar una dosis de 10 mg TID a pacientes más jóvenes. Existen otras formas farmacéuticas para la administración en pacientes de ≤ 20 kg y en otros pacientes más jóvenes que no pueden tragar los comprimidos.

Pacientes en tratamiento con otros medicamentos

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe administrarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 20 mg dos veces al día. Se recomienda una reducción de la dosis a 20 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Para el uso de sildenafil con inhibidores mucho más potentes del CYP3A4, ver información en la sección 4.3. Puede requerirse un ajuste de la dosis para sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. La eficacia clínica, medida por la prueba de distancia recorrida en 6 minutos, puede ser menor en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (Child-Pugh clase A y B). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Sildenafil está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sildenafil en niños menores de 1 año. No hay datos disponibles.

Interrupción del tratamiento

Datos limitados sugieren que una interrupción abrupta del tratamiento con sildenafil no se asocia con un empeoramiento de rebote de la hipertensión arterial pulmonar. No obstante para evitar la posible aparición de un deterioro repentino durante la interrupción, debe considerarse una reducción gradual de la dosis. Se recomienda un estrecho seguimiento durante el periodo de retirada.

Forma de administración

Este medicamento se administra solo por vía oral. Los comprimidos deben tomarse cada 6 a 8 horas con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos (ver sección 5.1).

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

Combinación con los inhibidores más potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (ver sección 4.5).

Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido 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 tanto su uso está contraindicado:

Insuficiencia hepática grave,

Antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente, Hipotensión grave (presión sanguínea < 90/50 mmHg) al inicio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la eficacia de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (clase funcional IV). Si la situación clínica se deteriora, deben reconsiderarse las terapias que se recomiendan inicialmente en las etapas más graves de la enfermedad (por ejemplo, epoprostenol) (ver sección 4.2). No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como clase funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP (ver sección 5.1). No se recomienda el uso de sildenafil en otras formas de HAP.

En el estudio pediátrico de extensión a largo plazo se observó un aumento de mortalidad en los pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas. Por tanto, no deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP (ver también secciones 4.2 y 5.1).

Retinitis pigmentaria

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como *retinitis pigmentaria* (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora

Al prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo (ver sección 4.4).

Factores de riesgo cardiovascular

En el seguimiento post-comercialización de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha notificado la asociación temporal del uso del sildenafil con 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 cardiovascular anteriores. Se ha informado 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

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Se han notificado casos de erección prolongada y priapismo con sildenafil durante la experiencia post-comercialización. En caso de que la erección persista más de 4 horas, el paciente debe solicitar inmediatamente atención médica. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede producir daño en el tejido peneano y una pérdida permanente de potencia (ver sección 4.8).

Crisis vaso-oclusivas en pacientes con anemia de células falciformes

Sildenafil no se debe utilizar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a anemia de células falciformes. En un estudio clínico se notificaron más frecuentemente acontecimientos de crisis vaso-oclusivas que requirieron hospitalización en los pacientes que recibieron sildenafil que en los del grupo placebo lo que condujo a una finalización precoz de este estudio.

Acontecimientos visuales

De forma espontánea, se han comunicado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. De forma espontánea y en un estudio observacional, se han comunicado 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). En el caso de algún defecto visual repentino, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (ver sección 4.3).

Alfa-bloqueantes

Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión sintomática en pacientes sensibles (ver sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento con sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos

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 una evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Antagonistas de la vitamina K

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K,

especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva

No se dispone de información con sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva asociada.

Uso de sildenafil con bosentán

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de sildenafil en pacientes que ya están en tratamiento con bosentán (ver secciones 4.5 y 5.1).

Uso concomitante con otros inhibidores de la PDE5

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de sildenafil en pacientes con HAP cuando se administra conjuntamente con otros medicamentos inhibidores de la PDE5, incluyendo otros medicamentos que contienen sildenafil, y por tanto no se recomienda su uso concomitante (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 de sildenafil está mediado predominantemente por las isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida) del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento de sildenafil. Para recomendaciones posológicas, ver secciones 4.2 y 4.3.

Estudios in vivo

Se ha evaluado la administración concomitante de sildenafil oral y epoprostenol intravenoso (ver secciones 4.8 y 5.1).

No se ha estudiado en ensayos clínicos controlados la eficacia y seguridad de sildenafil administrado con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, ambrisentán, iloprost). Por tanto, se aconseja precaución en caso de administración conjunta.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de sildenafil cuando se administra junto con otros inhibidores de la PDE5 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.4).

El análisis de los datos farmacocinéticos de la población de los ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar, indicó una reducción del aclaramiento de sildenafil y/o un aumento de la biodisponibilidad oral cuando se administró concomitantemente con sustratos del CYP3A4 y con la combinación de sustratos del CYP3A4 y beta-bloqueantes. Estos fueron los únicos factores con un impacto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La exposición a sildenafil en pacientes que recibían sustratos del CYP3A4 y sustratos del CYP3A4 junto con beta-bloqueantes fue un 43% y un 66% mayor, respectivamente, comparada con la de pacientes que no

recibían este tipo de medicamentos. La exposición a sildenafil fue 5 veces mayor con una dosis de 80 mg tres veces al día, en comparación a la exposición obtenida con la dosis de 20 mg tres veces al día. Este intervalo de concentración cubre el aumento en la exposición a sildenafil observada en los estudios de interacción diseñados específicamente con inhibidores del CYP3A4 (excepto con los inhibidores más potentes del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Los inductores del CYP3A4 parecen tener un impacto sustancial sobre la farmacocinética de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, que ha sido confirmado en un estudio de interacción *in vivo* con el inductor del CYP3A4, bosentan.

La administración concomitante de 125 mg de bosentan (un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) dos veces al día con 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado de equilibrio) administrados de forma concomitante durante 6 días en voluntarios sanos produjo una reducción del 63% del AUC de sildenafil. Un análisis farmacocinético poblacional de datos de sildenafil en pacientes adultos con HAP que participaban en ensayos clínicos, entre los que se incluye un estudio de doce semanas destinado a evaluar la eficacia y la seguridad de 20 mg de sildenafil oral tres veces al día añadidos a una dosis estable de bosentan (62,5 mg – 125 mg dos veces al día), indicó una reducción de la exposición a sildenafil cuando se administraba conjuntamente con bosentan, similar a la observada en voluntarios sanos (ver secciones 4.4 y 5.1).

En aquellos pacientes que utilizan inductores potentes del CYP3A4, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan y rifampicina, debe vigilarse estrechamente la eficacia de sildenafil.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que es un potente inhibidor del 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) en la C_{max} de sildenafil y del 1000% (11 veces) en el AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente de 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho concuerda con los notables efectos de ritonavir sobre un gran número de sustratos del P450. En base a estos resultados farmacocinéticos está contraindicada la administración concomitante de sildenafil y ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor del 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 el AUC de sildenafil. Sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética de saquinavir. Para recomendaciones posológicas, ver sección 4.2.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del 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). Para recomendaciones posológicas, ver sección 4.2. En voluntarios varones sanos, no se observó evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, C_{max} , T_{max} , constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre. No se requiere un ajuste de la dosis. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró concomitantemente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos. No se requiere un ajuste de la dosis.

Se espera que los inhibidores más potentes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol tengan efectos similares a los de ritonavir (ver sección 4.3). De los inhibidores del CYP3A4 como claritromicina, telitromicina y nefazodona se espera que tengan un efecto entre el de ritonavir y el de los inhibidores del CYP3A4 como saquinavir o eritromicina y se asume un aumento de 7 veces en la exposición. Por tanto, se recomiendan ajustes de dosis cuando se utilizan inhibidores del CYP3A4 (ver sección 4.2).

El análisis farmacocinético de la población en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sugiere que la administración conjunta de beta-bloqueantes en combinación con sustratos del CYP3A4 puede producir un aumento adicional en la exposición a sildenafil comparado con la administración de sustratos del CYP3A4 solo.

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. No se requiere un ajuste de la dosis, pero no se recomienda el uso concomitante de sildenafil y zumo de pomelo.

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

La administración concomitante de anticonceptivos orales (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel) no afectaron la farmacocinética de sildenafil.

Nicorandil es un híbrido de activador de los canales de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene potencial para presentar una interacción grave con sildenafil (ver sección 4.3).

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) del citocromo P450.

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

Estudios in vivo

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

Sildenafil no tuvo efectos significativos sobre la exposición a atorvastatina (el AUC aumentó un 11%), lo que sugiere que sildenafil no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el CYP3A4.

No se observaron interacciones entre sildenafil (dosis única de 100 mg) y acenocumarol.

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

En un estudio en voluntarios sanos, sildenafil en el estado de equilibrio (80 mg tres veces al día), produjo un aumento del 50% en el AUC de bosentan (125 mg dos veces al día). Un análisis farmacocinético poblacional de datos procedentes de un estudio con pacientes adultos con HAP que recibían tratamiento de base con bosentan (65,5 mg - 125 mg dos veces al día), indicó un aumento (20% (95% IC: -9,8 – 30,8) del AUC de bosentan con la administración concomitante de sildenafil en estado estacionario (20 mg tres veces al día) de magnitud inferior a la observada en voluntarios sanos cuando se administró conjuntamente con 80 mg de sildenafil tres veces al día (ver secciones 4.4 y 5.1).

En un estudio de interacción específico, cuando se administró concomitantemente sildenafil (100 mg) junto con amlodipino en pacientes hipertensos, hubo una reducción adicional de la presión sanguínea sistólica en posición supina de 8 mmHg. La correspondiente reducción adicional de la presión sanguínea diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión sanguínea eran de magnitud similar a las observadas con sildenafil cuando se administró solo a voluntarios sanos.

En tres estudios específicos de interacción, se administraron simultáneamente el alfa-bloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) que estaban estabilizados con el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones del estudio, se observaron reducciones adicionales medias de las tensiones sanguínea sistólica y diastólica en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, respectivamente, y reducciones adicionales medias de la presión sanguínea en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Infrecuentemente se comunicaron casos de pacientes que sufrieran hipotensión postural sintomática, cuando se administran simultáneamente sildenafil y doxazosina a pacientes estabilizados con tratamiento con doxazosina. Estos informes incluyeron mareos y vértigo, pero no síncope. La administración simultánea de sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles (ver sección 4.4).

Sildenafil (dosis única de 100 mg) no afectó a la farmacocinética en estado de equilibrio del inhibidor de la proteasa del VIH, saquinavir, que es un sustrato/inhibidor del CYP3A4.

Concordantemente con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver sección 5.1), sildenafil ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y por tanto está contraindicada su administración concomitante con dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma (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. En los ensayos clínicos, riociguat ha mostrado que aumenta el efecto hipotensor 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).

Sildenafil no tiene impacto clínicamente significativo sobre los niveles plasmáticos de los anticonceptivos orales (30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel).

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticoncepción en hombres y mujeres.

A causa de la falta de datos sobre los efectos de sildenafil en mujeres embarazadas, este medicamento no está recomendado en mujeres en edad fértil a menos que se utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de sildenafil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo y desarrollo embrionario/fetal. Los estudios en animales han revelado toxicidad respecto al desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

Sildenafil no debe utilizarse en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario, ya que no hay datos disponibles.

Lactancia

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres lactantes. Los datos de una mujer lactante indican que sildenafil y su metabolito activo N-desmetil sildenafil se excretan en la leche materna a niveles muy bajos. No se dispone de datos clínicos sobre los efectos adversos en los lactantes, pero no se espera que las cantidades ingeridas causen efectos adversos. El médico debe evaluar cuidadosamente la necesidad clínica de sildenafil de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante.

Fertilidad

Los estudios preclínicos no han revelado un riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales de fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sildenafil sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Como en los ensayos clínicos con sildenafil se notificaron mareos y trastornos visuales, los pacientes deben saber cómo les puede afectar este medicamento antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo pivotal de sildenafil en hipertensión arterial pulmonar, controlado con placebo, un total de 207 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg de sildenafil TID y 70 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La frecuencia global de abandonos en el grupo de pacientes tratados con dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg de sildenafil TID fue de 2,9%, 3,0% y 8,5% respectivamente, en comparación con el 2,9% con placebo. De los 277 sujetos tratados en el ensayo pivotal, 259 entraron en un ensayo de extensión a largo plazo. Se administraron dosis de hasta 80 mg tres veces al día (4 veces superiores a la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día) y tras 3 años, un 87% de los 183 pacientes en tratamiento del estudio estaban recibiendo 80 mg TID de sildenafil.

En un ensayo controlado con placebo de sildenafil como terapia adyuvante a epoprostenol intravenoso en hipertensión arterial pulmonar, un total de 134 pacientes fueron tratados con sildenafil (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día, si se toleraba) y epoprostenol y 131 pacientes fueron tratados con placebo y epoprostenol. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La tasa global de retirada de los pacientes tratados con sildenafil/epoprostenol debido a acontecimientos adversos fue del 5,2% en comparación con la del 10,7% en los pacientes tratados con placebo/epoprostenol. Las nuevas reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de sildenafil/epoprostenol, fueron hiperemia ocular, visión borrosa, congestión nasal, sudores nocturnos, dolor de espalda y sequedad de boca. Las reacciones adversas conocidas: cefalea, rubefacción, dolor en las extremidades y edema se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con sildenafil/epoprostenol en comparación con los pacientes que recibían placebo/epoprostenol. De los sujetos que completaron el estudio inicial, 242 entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Se administraron dosis de hasta 80 mg TID, y tras 3 años el 68% de los 133 pacientes en tratamiento del estudio estaban recibiendo 80 mg TID de sildenafil.

En los dos ensayos controlados con placebo, los efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente comunicados que se produjeron con mayor frecuencia (mayor o igual a 10%) con sildenafil en comparación con placebo eran cefalea, rubefacción, dispepsia, diarrea y dolor en una extremidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, que se produjeron en > 1% de los pacientes tratados con sildenafil y que eran más frecuentes (> 1% de diferencia) con sildenafil en el ensayo pivotal o en el conjunto de los datos combinados de los dos ensayos de sildenafil controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar, con dosis de 20, 40 ó 80 mg TID, se muestran en la siguiente tabla agrupadas por grupos y frecuencias (muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden descendente de gravedad.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA (V.14.0)	Reacción adversa
--	------------------

Infecciones e infestaciones Frecuentes	celulitis, gripe, bronquitis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes	anemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes	retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos Frecuentes	insomnio, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes Frecuentes	cefalea migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia
Trastornos oculares Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	hemorragia retiniana, alteración visual, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, hiperemia ocular reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo <i>neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, Oclusión vascular retiniana*, defectos del campo visual*</i>
Trastornos del oído y del laberinto Frecuentes Frecuencia no conocida	vértigo <i>pérdida súbita de la audición</i>
Trastornos vasculares Muy frecuentes Frecuencia no conocida	rubefacción <i>hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes	epistaxis, tos, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Frecuentes	diarrea, dispepsia gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Frecuencia no conocida	alopecia, eritema, sudores nocturnos <i>erupción</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Muy frecuentes Frecuentes	dolor en una extremidad mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes	hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes	hemorragia del pene, hematospermia, ginecomastia

Frecuencia no conocida	<i>priapismo, erección aumentada</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes	pirexia

*Estos efectos/reacciones adversos/as se han notificado en los pacientes que recibían sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en varones (DE).

Población pediátrica

En el estudio controlado con placebo de sildenafil en pacientes de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar, se trataron, un total de 174 pacientes, tres veces al día con regímenes de dosis baja (10 mg en pacientes $\geq$ 20 kg; ningún paciente $\leq$ 20 kg recibió la dosis baja), media (10 mg en pacientes $\geq$ 8-20 kg; 20 mg en pacientes $\geq$ 20-45 kg; 40 mg en pacientes $>$ 45 kg) o dosis alta (20 mg en pacientes $\geq$ 8-20 kg; 40 mg en pacientes $\geq$ 20-45 kg; 80 mg en pacientes $>$ 45 kg) de sildenafil y 60 fueron tratados con placebo.

El perfil de reacciones adversas en este estudio pediátrico fue en general concordante con el de los adultos (ver tabla más arriba). Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron (con una frecuencia $\geq$ 1%) en los pacientes que recibieron sildenafil (dosis combinadas) y con una frecuencia $>$ 1% con respecto a los pacientes que recibieron placebo fueron pirexia, infección del tracto respiratorio superior (11,5% cada una), vómitos (10,9%), erección aumentada (incluidas erecciones espontáneas del pene en los sujetos varones) (9,0%), náuseas, bronquitis (4,6% cada una), faringitis (4,0%), rinorrea (3,4%) y neumonía, rinitis (2,9% cada una).

De los 234 sujetos pediátricos tratados en el estudio a corto plazo, controlado mediante placebo, 220 participaron en el estudio de extensión a largo plazo. Los sujetos en tratamiento activo con sildenafil continuaron con el mismo régimen de tratamiento, mientras que los sujetos del grupo placebo en el estudio a corto plazo, fueron reasignados aleatoriamente a tratamiento con sildenafil.

En general, las reacciones adversas más frecuentes notificadas a lo largo del tiempo que duraron los estudios de corto y largo plazo, fueron similares a las observadas en el estudio a corto plazo. Las reacciones adversas notificadas en $>$ 10% de los 229 sujetos tratados con sildenafil (grupo de dosis combinadas, incluyendo 9 pacientes que no continuaron en el estudio a largo plazo) fueron infección de las vías respiratorias superiores (31%), cefalea (26%), vómitos (22%), bronquitis (20%), faringitis (18%), pirexia (17%), diarrea (15%), gripe (12%) y epistaxis (12%). La mayoría de estas reacciones adversas se consideraron de intensidad leve a moderada.

Se notificaron efectos adversos graves en 94 (41%) de los 229 sujetos que recibían sildenafil. De los 94 sujetos que notificaron un efecto adverso grave, 14/55 (25,5%) sujetos estaban en el grupo de dosis baja, 35/74 (47,3%) en el grupo de dosis media y 45/100 (45%) en el grupo de dosis alta. Los efectos adversos graves más frecuentes que se produjeron con una frecuencia $\geq$ 1% en los pacientes tratados con sildenafil (dosis combinadas) fueron: neumonía (7,4%), insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar (cada uno 5,2%), infección del tracto respiratorio superior (3,1%), insuficiencia ventricular derecha, gastroenteritis (cada uno 2,2%), dolor torácico, caries dental (cada uno 1,7%) y shock cardiogénico, gastroenteritis vírica e infección del tracto urinario (cada uno 1,3%).

Los siguientes efectos adversos graves se consideraron relacionados con el tratamiento: enterocolitis, convulsión, hipersensibilidad, estridor, hipoxia, sordera neurosensorial y arritmia ventricular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En ensayos 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. Con dosis únicas de 200 mg aumentó la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubefacción, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

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

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 inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de la guanosina monofosfatasa cíclica (GMPc) que es la enzima responsable de la degradación del GMPc.

Además de la presencia de esta enzima en el cuerpo cavernoso del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5. 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. Tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica del AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la presión arterial sistémica que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión sistémica, el cambio medio desde la basal en las tensiones sanguíneas sistólica y diastólica fue una reducción de 9,4 mmHg y 9,1 mmHg, respectivamente. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, se observaron menos efectos sobre la presión sanguínea (una reducción de 2 mmHg tanto en la presión sistólica como diastólica). Con la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día, no se han observado reducciones de la presión sistólica o diastólica.

Dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión arterial pulmonar no se comunicaron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

En un ensayo sobre los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con cardiopatía coronaria grave (CC) (> 70% de estenosis de al menos una arteria coronaria), las presiones sanguíneas sistólica y diastólica en reposo se redujeron en un 7% y 6%, respectivamente comparadas con la basal. La presión sanguínea sistólica pulmonar media se redujo en un 9%. Sildenafil

no evidenció efectos sobre el gasto cardíaco, ni alteró al flujo sanguíneo en las arterias coronarias estenosadas.

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 ensayo de pequeño tamaño controlado con placebo 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).

Eficacia y seguridad clínicas

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 278 pacientes con hipertensión pulmonar primaria (idiopática), HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo y HAP tras reparación quirúrgica de cardiopatías congénitas. Se asignaron aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg o sildenafil 80 mg, tres veces al día. De los 278 pacientes aleatorizados, 277 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación. La población del ensayo consistía en 68 (25%) hombres y 209 (75%) mujeres con una edad media de 49 años (rango: 18-81 años) y distancia basal en la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos entre 100 y 450 metros inclusive (media: 344 metros). 175 pacientes (63%) incluidos fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, 84 (30%) fueron diagnosticados de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo y 18 (7%) de los pacientes fueron diagnosticados de HAP tras reparación quirúrgica de cardiopatías congénitas. La mayoría de los pacientes pertenecía a la Clase Funcional II de la OMS (107/277; 39%) o III (160/277; 58%) con una distancia basal media en la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos, de 378 metros y de 326 metros respectivamente; un menor número eran de la Clase funcional I (1/277; 0,4%) o IV (9/277; 3%) en el inicio. No se estudiaron pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda <45% o un acortamiento de la fracción ventricular izquierda <0,2.

Se añadió sildenafil (o placebo) al tratamiento de base de los pacientes que incluía una combinación de anticoagulantes, digoxina, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos u oxígeno. No se permitió, como terapia añadida, el uso de prostaciclina, análogos de la prostaciclina y antagonistas de los receptores de la endotelina así como tampoco de los suplementos de arginina. Se excluyó del ensayo a los pacientes en los que previamente había fracasado bosentan.

La variable primaria de eficacia fue el cambio entre la distancia recorrida en 6 minutos (DR6M) basal y a las 12 semanas. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la DR6M en todos (3) los grupos que recibían dosis de sildenafil en comparación con placebo. Los aumentos, corregidos con placebo, en la DR6M eran 45 metros ($p < 0,0001$), 46 ($p < 0,0001$) y 50 metros ($p < 0,0001$) con 20 mg, 40 mg y 80 mg de sildenafil TID, respectivamente. No hubo diferencias significativas en los efectos entre las dosis de sildenafil. En los pacientes con una DR6M basal <325 metros se observó una mejora en la eficacia con las dosis más altas (mejoras corregidas con placebo de 58 metros, 65 metros y 87 metros con 20 mg, 40 mg y 80 mg TID, respectivamente).

Cuando se analizaron, de acuerdo con la clase funcional de la OMS, se observó un aumento estadísticamente significativo en la DR6M del grupo tratado con dosis de 20 mg. Se observaron unos aumentos de la DR6M frente a placebo, para las clases funcionales II y III, de 49 metros ($p = 0,0007$) y 45 metros ($p = 0,0031$) respectivamente.

La mejoría en la DR6M era visible tras 4 semanas de tratamiento y este efecto se mantuvo durante las semanas 8 y 12. Los resultados fueron generalmente concordantes en los subgrupos de acuerdo con la

etiología (HAP primaria y asociada a enfermedad del tejido conectivo), clase funcional de la OMS, sexo, raza, situación, PAP media y IRVP.

Los pacientes que recibían cualquier dosis de sildenafil alcanzaron una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial pulmonar media (PAPm) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) en comparación con los tratados con placebo. Los efectos del tratamiento, corregidos con placebo, para la PAPm fueron de $-2,7$ mmHg ($p=0,04$), $-3,0$ mmHg ($p=0,01$) y $-5,1$ mmHg ($p=0,0001$), con 20 mg, 40 mg y 80 mg de sildenafil TID, respectivamente. Los efectos del tratamiento corregidos con placebo en la RVP fueron de -178 dina.s/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dina.s/cm⁵ ($p=0,0017$) y -320 dina.s/cm⁵ ($p<0,0001$) con 20 mg, 40 mg y 80 mg TID de sildenafil, respectivamente. El porcentaje de reducción a las 12 semanas con 20 mg, 40 mg y 80 mg TID de sildenafil en la RVP (11,2%, 12,9%, 23,3%) era proporcionalmente mayor que la reducción en la resistencia vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9 %, 14,4 %). Se desconoce el efecto de sildenafil sobre la mortalidad.

Un mayor porcentaje de pacientes en cada dosis de sildenafil (es decir, 28 %, 36 % y 42 % de los sujetos que recibieron dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg TID de sildenafil, respectivamente) evidenció una mejoría de al menos una clase funcional de la OMS en la semana 12 comparado con placebo (7 %). Los respectivos odds ratios fueron 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) y 5,75 ($p<0,0001$).

Datos de supervivencia a largo plazo en población naïve

Los pacientes que se incluyeron en el estudio pivotal eran candidatos para entrar en un estudio de extensión, abierto, a largo plazo. A los 3 años, el 87% de los pacientes estaban recibiendo una dosis de 80 mg TID. En el estudio pivotal, un total de 207 pacientes fueron tratados con sildenafil, y se evaluó su supervivencia a largo plazo durante un mínimo de 3 años. En esta población, las estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia a los 1, 2 y 3 años fueron de 96%, 91% y 82%, respectivamente. La supervivencia de los pacientes tipificados como clase funcional II de la OMS desde el inicio hasta 1,2 y 3 años fue de 99%, 91% y 84%, respectivamente y de los pacientes tipificados como la clase funcional III de la OMS desde el inicio hasta 1,2 y 3 años fue de 94%, 90% y 81%, respectivamente.

Eficacia en pacientes adultos con HAP (cuando se utiliza en combinación con epoprostenol)

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 267 pacientes con HAP que estaban estabilizados con epoprostenol intravenoso. Los pacientes con HAP incluidos padecían Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria (212/267, 79%) y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo (55/267, 21%). Al inicio la mayoría de los pacientes estaban tipificados como clase funcional II (68/267, 26%) o III (175/267, 66%) de la OMS; pocos pacientes estaban tipificados como clase funcional I (3/267, 1%) o IV (16/267, 6%) de la OMS; en unos pocos pacientes (5/267, 2%) se desconocía la clase funcional de la OMS. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o sildenafil (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg, pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día, si se toleraba) cuando se utilizaba en combinación con epoprostenol intravenoso.

La variable principal de eficacia era el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos. Hubo un beneficio estadísticamente significativo en la DR6M para sildenafil comparado con placebo. Se observó un aumento en la DR6M, corregida con placebo, de 26 metros a favor de sildenafil (95% IC: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). En los pacientes que inicialmente alcanzaban una DR6M ≥ 325 metros, el efecto del tratamiento era de 38,4 metros a favor de sildenafil mientras que en los pacientes que inicialmente recorrían una DR6M <325 metros, el efecto del tratamiento fue de 2,3 metros a favor de placebo. En los pacientes con HAP primaria, el efecto del tratamiento fue de 31,1 metros comparado con 7,7 metros en los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La diferencia en los resultados entre los subgrupos aleatorizados puede deberse a la casualidad a la vista del limitado tamaño de la muestra.

Los pacientes tratados con sildenafil alcanzaron una reducción estadísticamente significativa de la Presión Arterial Pulmonar media (PAPm) en comparación con los tratados con placebo. Se observó un efecto medio del tratamiento, corregido con placebo, de $-3,9$ mmHg a favor de sildenafil (95% IC: $-5,7$; $-2,1$) ($p=0,00003$). El tiempo hasta empeoramiento clínico era una variable secundaria que se definió como el

tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer acontecimiento de empeoramiento clínico (muerte, trasplante pulmonar, inicio del tratamiento con bosentan o un deterioro clínico que requiriese un cambio en el tratamiento con epoprostenol). El tratamiento con sildenafil retrasó significativamente el tiempo hasta empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo ($p=0,0074$). Veintitrés sujetos sufrieron acontecimientos de empeoramiento clínico en el grupo placebo (17,6%) en comparación con 8 sujetos en el grupo de sildenafil (6,0%).

Datos de supervivencia a largo plazo en un estudio con epoprostenol de tratamiento base

Los pacientes que entraron en el estudio de tratamiento añadido a epoprostenol eran elegibles para entrar en un estudio de extensión abierto a largo plazo. A los 3 años el 68% de los pacientes estaba recibiendo una dosis de 80 mg TID. En el estudio inicial se trataron un total de 134 pacientes con sildenafil y se evaluó su estado de supervivencia a largo plazo durante un mínimo de 3 años. En esta población, las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier a 1, 2 y 3 años fueron de 92 %, 81 % y 74 %, respectivamente.

Eficacia y seguridad en pacientes adultos con HAP (cuando se utiliza en combinación con bosentan) Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 103 sujetos con HAP (grado funcional II y III de la OMS) clínicamente estables, que llevaban en tratamiento con bosentan un mínimo de tres meses. Los pacientes con HAP incluían aquellos pacientes con HAP primaria, y HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. Se aleatorizó a los pacientes para recibir placebo o sildenafil (20 mg tres veces al día) en combinación con bosentan (62,5 - 125 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue el cambio en la DR6M desde el inicio a la semana 12. Los resultados indican que no se observa una diferencia significativa en la media del cambio en la DR6M desde el inicio, entre 20 mg de sildenafil y placebo (13,62 m (95% IC: -3,89 a 31,12) y 14,08 m (95% IC: - 3,89 a 31,12), respectivamente).

Se observaron diferencias en la DR6M entre los pacientes con HAP primaria y los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. En el caso de los sujetos con HAP primaria (67 sujetos), la media de cambio desde el inicio fue de 26,39 m (95% IC: 10,70 a 42,08) y 11,84 m (95% IC: -8,83 a 32,52) para los grupos con sildenafil y placebo, respectivamente. Sin embargo, en el caso de los sujetos con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (36 sujetos), la media del cambio desde el inicio fue de -18,32 m (95% IC: -65,66 a 29,02) y 17,50 m (95% IC: -9,41 a 44,41) para los grupos con sildenafil y placebo, respectivamente.

En conjunto, los acontecimientos adversos fueron, por lo general, similares entre ambos grupos de tratamiento (sildenafil más bosentan frente a bosentan en monoterapia), y coherentes con el perfil de seguridad conocido de sildenafil cuando se emplea en monoterapia (ver secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

Un total de 234 sujetos de edades entre 1 y 17 años fueron tratados en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de grupos paralelos de rango de dosis. Los sujetos (38% varones y 62% mujeres) tenían un peso corporal ≥ 8 kg, y tenían hipertensión arterial pulmonar primaria (HPP) [33%], o HAP secundaria a cardiopatía congénita [shunt sistémico pulmonar 37%, reparación quirúrgica 30%]. En este estudio, 63 de los 234 (27 %) pacientes eran < 7 años (dosis baja de sildenafil = 2; dosis media = 17; dosis alta = 28; placebo = 16) y 171 de los 234 (73%) pacientes tenían 7 años o más (dosis baja de sildenafil = 40; dosis media = 38; y dosis alta = 49; placebo = 44). En el momento basal, la mayoría de los sujetos estaban en clase funcional I (75/234, 32%) o II de la OMS (120/234, 51%); menos pacientes estaban en clase funcional III (35/234, 15%) o IV (1/234, 0.4%); en unos pocos pacientes (3/234, 1.3%), se desconocía la clase funcional de la OMS.

Los pacientes eran naïve a tratamientos específicos para la HAP y no se permitió en el estudio el uso de prostaciclina, análogos de la prostaciclina y antagonistas de los receptores de endotelina, ni de suplementos de arginina, nitratos, alfa-bloqueantes e inhibidores potentes del CYP450 3A4.

El objetivo primario del estudio era evaluar la eficacia a 16 semanas del tratamiento crónico con sildenafil oral en sujetos pediátricos para mejorar la capacidad de ejercicio medida por el Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP) en sujetos que estaban lo bastante desarrollados para realizar el test ($n=115$). Las variables secundarias incluían monitorización hemodinámica, evaluación de síntomas, clase funcional de la OMS, cambios en el tratamiento basal y determinaciones de calidad de vida.

Los sujetos fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento de sildenafil con regímenes de dosis baja (10 mg), media (10-40 mg) o alta (20-80 mg) de sildenafil administrado tres veces al día, o placebo. Las dosis realmente administradas en cada grupo dependieron del peso corporal (ver sección 4.8). La proporción de sujetos que recibieron medicación de soporte al inicio (anticoagulantes, digoxina, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos y/o oxígeno) fue similar en los grupos de sildenafil combinados (47,7%) y grupo tratados con placebo (41,7%).

La variable principal fue el porcentaje de cambio corregido con placebo en el VO_2 pico desde la basal hasta la semana 16 evaluado por el TECP en los grupos combinados de dosis (Tabla 2). Un total de 106 de 234 (45%) sujetos fueron evaluables por el TECP, que incluía aquellos niños ≥ 7 años y con un desarrollo capaz de realizar el test. Los niños < 7 años (dosis combinadas de sildenafil = 47; placebo = 16) solo fueron evaluados para las variables secundarias. Los volúmenes medios basales del consumo pico de oxígeno (VO_2) fueron comparables en todos los grupos de tratamiento de sildenafil (17,37 a 18,03 ml/kg/min) y ligeramente superior en el grupo tratado con placebo (20,02 ml/kg/min). Los resultados del análisis principal (grupos de dosis combinados versus placebo) no fueron estadísticamente significativos ($p = 0,056$) (ver Tabla 2). La diferencia estimada entre la dosis media de sildenafil y placebo fue de 11,33% (IC 95%: 1,72 a 20,94) (ver Tabla 2).

Tabla 2: Porcentaje de cambio corregido con placebo en el VO₂ pico por grupo de tratamiento activo

Grupo de tratamiento	Diferencia estimada	Intervalo de confianza del 95%
Dosis baja (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Dosis media (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Dosis alta (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Grupos de dosis combinados (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 para el grupo de placebo

Estimados basados en el ANCOVA con ajustes para las covarianzas del VO₂ máximo en la basal, etiología y grupo de peso.

Se observaron mejorías relacionadas con la dosis en el índice de resistencia vascular pulmonar (IPVR) y presión arterial pulmonar media (PAPm). Los grupos de dosis media y alta de sildenafil mostraron reducciones del IPVR comparados con placebo, del 18% (IC 95%: 2% a 32%) y 27% (IC 95%: 14% a 39%), respectivamente; mientras que el grupo de dosis baja no mostró diferencia significativa con placebo (diferencia del 2%). Los grupos de dosis media y alta de sildenafil mostraron cambios en la PAPm respecto a la basal en comparación con placebo, de -3,5 mmHg (IC 95%: -8,9; 1,9) y -

7,3 mmHg (IC 95%: -12,4; -2,1), respectivamente; mientras que el grupo de dosis baja mostró poca diferencia con placebo (diferencia de 1,6 mmHg). Se observaron mejorías en el índice cardiaco en los tres grupos de sildenafil sobre placebo, 10%, 4% y 15% para los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente.

Sólo se demostraron mejorías significativas en la clase funcional en los sujetos con dosis alta de sildenafil comparados con los de placebo. Los cocientes de Odds para los grupos de dosis baja, media y alta de sildenafil comparados con placebo fueron de 0,6 (IC 95%: 0,18; 2,01), 2,25 (IC 95%: 0,75; 6,69) y 4,52 (IC 95%: 1,56; 13,10), respectivamente.

Datos de la extensión a largo plazo

De los 234 sujetos pediátricos tratados en el estudio a corto plazo, controlado mediante placebo, 220 participaron en el estudio de extensión a largo plazo. Los sujetos en el grupo del placebo en el estudio a corto plazo se les reasignó aleatoriamente a tratamiento con sildenafil; a los sujetos con peso corporal ≤ 20 kg se les englobó en los grupos de dosis intermedia o alta (1:1), mientras que a los sujetos con peso corporal > 20 kg se les englobó en los grupos de dosis baja, intermedia o alta (1:1:1). Del total de 229 sujetos a quienes se administró sildenafil, hubo 55, 74 y 100 sujetos en los grupos de dosis baja, intermedia o alta, respectivamente. A lo largo del estudio de corto plazo y de largo plazo, la duración total del tratamiento desde el inicio del doble ciego para cada sujeto individual osciló entre 3 y 3129 días. Por grupo de tratamiento con sildenafil, la duración mediana del tratamiento con sildenafil fue de 1696 días (excluidos los 5 sujetos que recibieron placebo en el doble ciego y que no fueron tratados en la extensión de largo plazo del estudio).

La estimación de la supervivencia de Kaplan-Meier a los 3 años en pacientes con un peso corporal

> 20 kg al inicio, fue del 94%, 93% y 85% en los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente; en pacientes con un peso corporal ≤ 20 kg al inicio, la estimación de la supervivencia fue del 94% y 93% para los pacientes incluidos en los grupos de dosis media y alta, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.8).

Durante la realización del estudio, se notificaron un total de 42 muertes tanto durante el tratamiento como las notificadas durante el seguimiento de la supervivencia. 37 muertes se produjeron antes de la decisión del Comité de Control de los Datos de reducir la dosis hasta la dosis baja, como resultado del balance de muertes observado con el incremento de dosis de sildenafil. Entre estas 37 muertes,

el número (%) de muertes era de 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) y 22/100 (22%) en los grupos de dosis baja, media y alta de sildenafil, respectivamente. Posteriormente se notificaron 5 muertes adicionales. Las causas de estas muertes estaban relacionadas con la HAP. No deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se evaluó el VO_2 pico un año después del inicio del estudio controlado con placebo. De los sujetos tratados con sildenafil cuyo desarrollo permitía realizar el TECP, en 59/114 sujetos (52%) no se evidenció ningún deterioro del VO_2 máximo desde el inicio del tratamiento con sildenafil. De forma similar, 191 de 229 sujetos (83%) que habían recibido sildenafil durante el estudio controlado con placebo habían mantenido o mejorado su clase funcional de la OMS en el momento de la evaluación realizada tras un año.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular del medicamento de referencia que contiene sildenafil un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en recién nacidos con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en ayunas, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral tres veces al día de sildenafil, el AUC y C_{max} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis de 20-40 mg. Tras la administración de dosis orales de 80 mg tres veces al día, se observaron niveles plasmáticos de sildenafil superiores a los proporcionales a la dosis. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la biodisponibilidad oral de sildenafil tras 80 mg tres veces al día fue de media un 43% (90% IC: 27% - 60%) mayor comparada con las dosis inferiores.

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%. No obstante, el grado de absorción no se vio significativamente afectado (el AUC se redujo en un 11%).

Distribución

El volumen medio de distribución (Vd_{ss}) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de dosis orales de 20 mg tres veces al día, la concentración plasmática máxima total media de sildenafil en el estado de equilibrio es aproximadamente 113 ng/ml. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetil se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

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. El metabolito N-desmetil continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. En pacientes con hipertensión pulmonar, las concentraciones plasmáticas del metabolito desmetilo son aproximadamente el 72% de las de sildenafil tras una administración diaria de 20 mg tres veces al día (traduciéndose su contribución en un 36% de los efectos farmacológicos de sildenafil). Se desconocen los efectos posteriores sobre la eficacia.

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).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

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-desmetil un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente un 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. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y C_{max} del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetil aumentaron significativamente en 200% y 79%, respectivamente en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos en el AUC (85%) y C_{max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. Además, los valores del AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetil estaban significativamente aumentados en un 154% y 87%, respectivamente en sujetos con cirrosis en comparación con sujetos con la función hepática normal. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

Farmacocinética en la población

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, las concentraciones medias en el estado de equilibrio eran de 20-50% superiores en el rango de dosis estudiado de 20-80 mg tres veces al día en comparación con los voluntarios sanos. La C_{min} era el doble en comparación con los voluntarios sanos. Ambos hallazgos sugieren un menor aclaramiento y/o una mayor biodisponibilidad de sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

Población pediátrica

A partir de los análisis del perfil farmacocinético de sildenafil en pacientes incluidos en los estudios clínicos pediátricos, se demostró que el peso corporal era un buen valor predictivo de la exposición al fármaco en niños. Se estimó que los valores de la semivida de las concentraciones plasmáticas de sildenafil oscilaban entre 4,2 y 4,4 horas para un intervalo de 10 a 70 kg de peso corporal y no mostraron ninguna diferencia que pudiera parecer como clínicamente importante. Se estimó que la C_{max} tras una dosis única de 20 mg de sildenafil administrada oralmente era de 49, 104 y 165 ng/ml en pacientes de 70, 20 y 10 kg, respectivamente. Se estimó que la C_{max} tras una dosis única de 10 mg de sildenafil administrada oralmente era de 24, 53 y 85 ng/ml en pacientes de 70, 20 y 10 kg, respectivamente. Se estimó la T_{max} aproximadamente en 1 hora y era casi independiente del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En las crías de ratas que fueron tratadas pre- y postnatalmente con 60 mg/kg de sildenafil, se observó una reducción del tamaño de la camada, un peso inferior en el día 1 y una reducción de la supervivencia en el día 4 con exposiciones que eran aproximadamente cincuenta veces la exposición esperada en humanos con 20 mg tres veces al día. En los estudios preclínicos se han observado efectos con exposiciones que se

consideraron suficientemente en exceso de la dosis máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

No hubo reacciones adversas, con posible relevancia para el uso clínico, observadas en animales con niveles de exposición clínicamente relevantes que no hubieran sido observadas en los ensayos clínicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa en polvo (E 460(ii))
Hidrogenofosfato de calcio anhidro
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

VIVACOAT® PC-1T-042, conteniendo:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E 171)
Triacetina (E 1518)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Alu/PVC/PE/ PVDC.
Envase de 90 comprimidos en caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018