

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sildenafil Apotex 25 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 35,12 mg de citrato de sildenafil, equivalentes a 25 mg de sildenafil.

Sildenafil Apotex 50 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 70,24 mg de citrato de sildenafil, equivalentes a 50 mg de sildenafil.

Sildenafil Apotex 100 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido recubierto con película contiene 140,48 mg de citrato de sildenafil, equivalentes a 100 mg de sildenafil.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Sildenafil Apotex 25 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color blanco, biconvexos, grabados con 'APO' en una cara y 'SIL25' en la otra.

Sildenafil Apotex 50 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color blanco, biconvexos, grabados con 'APO' en una cara y 'SIL50' en la otra.

Sildenafil Apotex 100 mg comprimidos recubiertos con película: comprimidos recubiertos con película de color blanco, biconvexos, grabados con 'APO' en una cara y 'SIL100' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado en adultos con disfunción eréctil en hombres, que es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Para que sildenafil sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

4.2. Posología y forma de administración

Administración por vía oral.

Posología

Uso en adultos

La dosis recomendada es 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es 100 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es una vez al día. Si se toma sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas (ver Sección 5.2).

Poblaciones especiales

Uso en personas mayores

No se requiere ajuste de la dosis en personas mayores (≥ 65 años).

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) debe 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) debe 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 como sea necesario.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

A excepción de ritonavir, cuya administración concomitante con sildenafil no se aconseja (ver Sección 4.4), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores 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 el tratamiento con sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

Población pediátrica

Sildenafil no está indicado para su uso en menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

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

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver Sección 5.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con 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 en los que esté desaconsejada la actividad sexual (p. ej.: pacientes con trastornos cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Citrato de sildenafil está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por tanto, su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historial de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio reciente e historial de 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.

Factores de riesgo cardiovascular

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 en combinación con la actividad sexual. Los pacientes con una mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (p. ej.: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el poco frecuente síndrome de atrofia sistémica múltiple que se caracteriza por una insuficiencia grave del control autónomo de la presión sanguínea.

Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver Sección 4.3).

Durante el seguimiento post-comercialización se han comunicado acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, asociados temporalmente con el uso de citrato de sildenafil. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes.

Se ha comunicado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de citrato de sildenafil sin actividad sexual.

No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil. En caso de una erección que se prolongue más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, podrían producirse daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia.

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

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil (REVATIO), u tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

Efectos sobre la visión

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafil y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre 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 4 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 el tratamiento con sildenafil.

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 qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

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 úlcera péptica activa. Por tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación cuidadosa del beneficio-riesgo.

Uso en mujeres

El uso de sildenafil no está indicado en mujeres.

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 principalmente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (ruta principal) y 2C9 (ruta minoritaria). Por tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar 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 del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes, cuando sildenafil se administra concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, se debe considerar una dosis inicial de 25 mg.

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 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no produjo 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, un inhibidor del 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 el 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 CYP 3A4, como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico 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). En voluntarios varones sanos, con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) no se observó ninguna evidencia de efecto alguno sobre AUC, C_{max} , t_{max} , constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% en 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 medicamentos, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (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, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (como rifampicina, barbitúricos). En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C max de sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de sildenafil.

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 de las isoformas del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC₅₀ > 150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que citrato de sildenafil altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

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

Estudios in vivo:

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver Sección 5.1), sildenafil potenció los efectos hipotensores de los nitratos y, por tanto, su administración concomitante con dadores de 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 unos pocos individuos susceptibles. Ésto es más probable que ocurra en las 4 horas siguientes 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) en tratamiento con doxazosina ya estabilizado. En este grupo de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes en tratamiento con doxazosina ya estabilizado, 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 sangrado 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 los siguientes tipos de 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, bloqueantes de los canales de calcio 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 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.

En voluntarios varones sanos, la administración de sildenafilo en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la C_{max} de bosentan (125 mg dos veces al día).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de sildenafilo no está indicado en mujeres.

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

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

No hubo efectos sobre la movilidad ni la morfología de los espermatozoides de voluntarios sanos tras administrarles una sola dosis de 100 mg de sildenafilo por vía oral (ver sección 5.1).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Como en los ensayos clínicos realizados con sildenafilo se notificaron de mareos, y trastornos visuales, los pacientes deben saber cual es su reacción a sildenafilo, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de sildenafil se basa en 9570 pacientes que recibieron el régimen posológico adecuado en 74 ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareos, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización se han recogido cubriendo un período estimado superior a 10 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado al titular de la autorización de comercialización e incluido en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas (muy frecuentes $\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)).

Además, se incluye la frecuencia de las reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización, como frecuencia no conocida.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$),	Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$),	Raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Somnolencia, Hipoestesia	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa	Trastornos del lagrimeo ***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)*, oclusión vascularretiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo visual, edema del ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótica
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos	Sordera

Trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardiaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción, acaloramamiento	Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad

lugar de administración				
Exploraciones complementarias			Frecuencia cardiaca aumentada	

*Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización

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

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

Trastornos del oído y del laberinto: sordera súbita. En pacientes tratados con inhibidores de la PDE5 se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la incidencia y gravedad aumentó. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos. Código ATC G04B E03.

Mecanismo de acción

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

El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) 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.

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil actúa a nivel periférico sobre la erección. Sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta potentemente el efecto relajante del NO en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía NO/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 tanto, se necesita estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5, 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 2PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil tiene 4.000 veces más selectividad por la PDE5 que por la PDE3, isoforma de fosfodiesterasa específica de AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia clínica y seguridad

Dos ensayos clínicos fueron diseñados específicamente para evaluar el periodo de tiempo tras la administración de la dosis que sildenafil podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio de plestismografía peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, la mediana del tiempo de inicio de una erección con rigidez superior al 60% (suficiente para el acto sexual) fue 25 minutos (rango de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafil.

En otro estudio RigiScan, sildenafil aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación al cabo de 4-5 horas de ser administrado.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria de la tensión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de tensión arterial sistólica en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafil, fue 8,4 mmHg. El cambio correspondiente la de tensión arterial diastólica en posición supina fue 5,5 mmHg. 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 disminuyeron alrededor del 7% y 6%, respectivamente, en comparación a los datos basales. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó un 9%. Sildenafil no presentó efectos sobre el rendimiento cardíaco, y no afectó al flujo sanguíneo en arterias coronarias estenosadas.

En un estudio de prueba de esfuerzo Doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicamentos antianginosos regularmente (excepto nitratos).

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 estimulada por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o morfología del espermatozoides tras la administración oral de dosis únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos. (ver sección 4.6).

Información adicional sobre ensayos clínicos

En los ensayos clínicos sildenafil se administró a más de 8000 pacientes de edades comprendidas entre 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 sometidos a radioterapia, pacientes con disfunción renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver Sección 4.3).

En los estudios a 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 ensayos clínicos, la proporción de pacientes que comunicaron 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.

Población pediátrica

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral en ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral

absoluta media es del 41% (rango 25-63%). Tras la administración oral de sildenafilo el AUC y C_{\max} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg).

Cuando sildenafilo se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en T_{\max} de 60 minutos y una reducción media en C_{\max} del 29%.

Distribución

El volumen medio de distribución en estado de equilibrio (V_d) para sildenafilo es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de una única dosis oral de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de sildenafilo es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que sildenafilo (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre máxima media de sildenafilo de 18 ng/ml (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos. En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafilo (100 mg como dosis única), se detectó menos del 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada, 90 minutos después de la dosificación.

Biotransformación

Sildenafilo se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta minoritaria). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafilo. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafilo y la potencia *in vitro* por PDE5 de aproximadamente el 50% la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafilo. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

Eliminación

El aclaramiento total de sildenafilo es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafilo 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

Sildenafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos ancianos (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). Debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas, el correspondiente incremento en la concentración plasmática de sildenafilo libre fue de aproximadamente el 40%.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafilo después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y C_{\max} medios del metabolito N-desmetilo aumentaron el 126% y 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 sildenafilo, con un aumento medio del AUC y C_{\max} del 100% y 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, el AUC y C_{\max} del metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 79% y 200%, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y C_{max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)

Croscarmelosa de sodio (E468)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato de magnesio (E572)

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Hidroxipropilcelulosa

Macrogol 8000

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

25 mg: blísters de PVC/Al de 1, 2, 4 y 8 comprimidos.

50 mg: blísters de PVC/Al de 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 y 48 comprimidos.

100 mg: blísters de PVC/Al de 1, 2, 4, 8, 12 y 24 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2,
2333 CN Leiden Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sildenafil Apotex 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° AEMPS: 72.986
Sildenafil Apotex 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° AEMPS: 72.987
Sildenafil Apotex 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG; N° AEMPS: 72.988

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

Septiembre 2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2014