

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de sildenafil, como 35,12 mg de citrato de sildenafil.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de Sildenafil Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos contiene 1,86 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de sildenafil, como 70,24 mg de citrato de sildenafil.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de Sildenafil Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos contiene 3,72 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de sildenafil, como 140,48 mg de citrato de sildenafil.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido de Sildenafil Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos contiene 7,44 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Sildenafil Zentiva 25 mg

Comprimidos recubiertos con película redondos de color azul, biconvexos, de aproximadamente 7,20 mm de diámetro, grabado con “124” en una cara y “J” en la otra.

Sildenafil Zentiva 50 mg

Comprimidos recubiertos con película redondos de color azul, biconvexos, ranurados, de aproximadamente 9,00 mm de diámetro, grabados con “125” en una cara y “J” en la otra con la ranura. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Sildenafil Zentiva 100 mg

Comprimidos recubiertos con película redondos de color azul, biconvexos, ranurados, de aproximadamente 12,00 mm de diámetro, grabado con “126” en una cara y “J” en la otra con la ranura. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Para que Sildenafil Zentiva sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal:

Las dosis recomendadas descritas 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. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Insuficiencia hepática:

Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) debe considerarse una dosis de 25 mg. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Población pediátrica:

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

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:

A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con sildenafil no se aconseja (ver Sección 4.4), una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ver Sección 4.5).

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes deben encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se debe valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración

Administración por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

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

- De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y por lo tanto está contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.
- La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicado ya que puede potencialmente conducir a hipotensión sintomática (ver sección 4.5).
- No se deben utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo: pacientes con trastornos cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).
- Sildenafil está contraindicado en pacientes que han perdido 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 lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio y conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe realizar una historia clínica y exploración física del paciente, para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas potenciales subyacentes, antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Factores de riesgo cardiovascular

Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe algún riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la presión arterial (ver Sección 5.1). Antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados de forma adversa por tales efectos vasodilatadores, especialmente combinados con la actividad sexual. Los pacientes con una susceptibilidad aumentada a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el síndrome raro de atrofia sistémica múltiple que se manifiesta con un control autónomo de la presión arterial seriamente impedido.

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

En la post-comercialización se han notificado reacciones cardiovasculares graves asociadas temporalmente con el uso de sildenafil, 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, tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Se notificó que muchas reacciones 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 estas reacciones están directamente relacionadas 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 cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con condiciones 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, podría 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 han estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contengan sildenafil u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

Efectos sobre la visión

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Se debe advertir a los pacientes que 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 susceptibles (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 posibilidad de desarrollar hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deben encontrarse hemodinámicamente estables antes de iniciar la administración de sildenafil. Se debe valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre el sangrado

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

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

Mujeres

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

Estudios in vivo

El análisis farmacocinético poblacional de los datos 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 acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debe considerar una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la C_{max} de sildenafil y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente de 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 presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (ver Sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1.200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C_{max} de sildenafil y del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver Sección 4.2). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) en estado de equilibrio (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la C_{max} , el t_{max} , la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró simultáneamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

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

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos con todos los fármacos, el análisis farmacocinético poblacional no mostró efecto alguno del tratamiento concomitante sobre la farmacocinética de sildenafil con respecto a inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). 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 del 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 dar lugar a una interacción grave con sildenafil.

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro

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

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

Estudios in vivo

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

Riociguat: Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, está contraindicado (ver sección 4.3).

La administración concomitante de sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil (ver secciones 4.2 y 4.4). En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en posición supina de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, las notificaciones de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estas notificaciones incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

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

Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

Agrupando los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, bloqueadores 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 sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción adicional en la presión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la presión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales en la presión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Sildenafil Zentiva no está indicado en mujeres.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes.

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

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del espermatozoides después de una dosis única oral de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos (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.

En los ensayos clínicos con sildenafil se notificaron mareos, visión alterada, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Sildenafil Zentiva, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de sildenafil se basa en 9.570 pacientes en 74 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron cefalea, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareos, náuseas, sofoco, 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 las bases de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable.

Lista tabulada de las 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 sistémica de órganos y frecuencia (Muy frecuentes >1/10), frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000).

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 estudios clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---------------------|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuentes | Rinitis |
| Trastornos del sistema | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |

| | | |
|--|-----------------|--|
| inmunológico | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo |
| | Poco frecuentes | Somnolencia, hipoestesia |
| | Raras | Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, convulsiones recurrentes*, síncope |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa |
| | Poco frecuentes | Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis |
| | Raras | Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA – NA)*, oclusión vascular retiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, alteración retiniana, glaucoma, defectos del campo visual, diplopia, 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 | Poco frecuentes | Vértigo, acúfenos |
| | Raras | Sordera* |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Taquicardia, palpitaciones |
| | Raras | Muerte súbita cardíaca*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Rubefacción, sofoco |
| | Poco frecuentes | Hipertensión, hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Congestión nasal |
| | Poco frecuentes | Epistaxis, congestión sinusal |
| | Raras | Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Náusea, dispepsia |
| | Poco frecuentes | Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca |
| | Raras | Hipoestesia oral |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Erupciones cutáneas |
| | Raras | Síndrome de Steven Johnshon (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET) * |
| Tratornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Poco frecuentes | Mialgia, dolor en una extremidad |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Hematuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Raras | Sangrado del pene, priapismo*, hematospermia, erección aumentada |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | Dolor torácico, fatiga, sensación de calor |

| | | |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | Raras | Irritabilidad |
| Exploraciones complementarias | Poco frecuentes | Frecuencia cardíaca aumentada |

*Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

En estudios 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 aumentaron. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubefacción, mareos, dispepsia, congestión nasal y visión alterada).

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que sildenafil se une altamente 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

El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (ON) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilatociclasa, lo que da lugar a un aumento de los niveles de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que produce una relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene, permitiendo la afluencia de sangre y subsiguiente llenado de los mismos.

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica 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 ON en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía ON/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto es necesario 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 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 AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia clínica y seguridad

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar la ventana durante la cual sildenafil podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio utilizando plestismografía peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, el tiempo mediano de inicio de una erección con rigidez superior al 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (rango de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafil. En otro estudio utilizando también RigiScan, sildenafil, a las 4-5 horas de ser administrado, aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la presión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la presión arterial sistólica, en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafil, fue de 8,4 mmHg y de 5,5 mmHg en la presión arterial diastólica. Estas disminuciones en la presión 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). Los resultados demostraron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el tiempo necesario para desencadenar la aparición de una angina con el uso de sildenafil en comparación con placebo.

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafil no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que sildenafil (dosis única, 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores estimulados por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

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

Información adicional sobre ensayos clínicos:

En los ensayos clínicos sildenafil se administró a más de 8.000 pacientes en edades comprendidas entre los 19 y 87 años. Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: pacientes de edad avanzada (19,9%), pacientes con hipertensión (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), enfermedades cardíacas isquémicas (5,8%), hiperlipidemia (19,8%), lesión medular (0,6%), depresión (5,2%), resección transuretral de la próstata (3,7%), prostatectomía radical (3,3%). Los siguientes grupos, no estuvieron bien representados o se excluyeron de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía de pelvis, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver Sección 4.3).

En los estudios de dosis fijas, la proporción de pacientes que reconoció que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación a un 25% con placebo. En ensayos clínicos controlados, la proporción de abandonos atribuibles a sildenafil fue baja y similar a placebo. Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que informaron de mejoría con sildenafil fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), pacientes de edad avanzada (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 estado de 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 del 25 al 63%). Tras la administración oral de sildenafil el AUC y C_{max} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg).

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

Distribución

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

En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafil (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

Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las

observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

Eliminación

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

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-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato cálcico (anhidro)
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico

Recubrimiento

Lactosa monohidrato
Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)
Triacetina
Laca aluminio con carmín de índigo (E 132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sildenafil Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blíster de aluminio/PVC en envases con 1, 2, 4, 8, 12 o 24 comprimidos recubiertos con película.

Sildenafil Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blíster de aluminio/PVC en envases con 1, 2, 4, 8, 12, 24, 2x24 comprimidos recubiertos con película.

Sildenafil Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blíster de aluminio/PVC en envases con 1, 2, 4, 8, 12, 24, 30, 2x24, 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sildenafil Zentiva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77314
Sildenafil Zentiva 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77316
Sildenafil Zentiva 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG 77315

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

Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016