FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

sildenafilo cinfa 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
sildenafilo cinfa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
sildenafilo cinfa 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

sildenafilo cinfa 25 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de sildenafilo (en forma de 35,12 mg de citrato de sildenafilo).

sildenafilo cinfa 50 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de sildenafilo (en forma de 70,24 mg de citrato de sildenafilo).

sildenafilo cinfa 100 mg
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de sildenafilo (en forma de 140,48 mg de citrato de sildenafilo).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Los comprimidos de sildenafilo cinfa 25 mg son azules, triangulares, biconvexos y marcados con “25” en una cara.
Los comprimidos de sildenafilo cinfa 50 mg son azules, triangulares, biconvexos y marcados con “50” en una cara.
Los comprimidos de sildenafilo cinfa 100 mg son azules, triangulares, biconvexos y marcados con “100” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (pacientes con 65 años o más).

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 sildenafilo se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

Insuficiencia hepática
Como el aclaramiento de sildenafilo se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) se debe considerar una dosis de 25 mg para estos pacientes. 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
Sildenafilo no está indicado en menores de 18 años.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos
A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con sildenafilo no se aconseja (ver sección 4.4), una dosis inicial de 25 mg se debe considerar 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 alfa bloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafilo. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafilo a una dosis de 25 mg (ver las 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 conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafilo ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafilo 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 sildenafilo, con estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicado ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

No se deben utilizar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafilo, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo, pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).
Sildenafilo 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 sildenafilo no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y trastornos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hereditarios degenerativos de la retina conocidos 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. Sildenafilo tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 5.1). Antes de prescribir sildenafilo, el médico deberá considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados de forma adversa por tales efectos vasodilatadores, especialmente combinados con la actividad sexual. Los pacientes con una mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el infrecuente síndrome de atrofia sistémica múltiple que se caracteriza por una insuficiencia grave del control autónomo de la presión sanguínea.

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

Durante la comercialización de sildenafilo, se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en asociación temporal con el uso de sildenafilo. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, presentaban factores de riesgo cardiovasculares anteriores. Se ha notificado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafilo sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafilo, 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 afecciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafilo. 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 han estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafilo con otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafilo (REVATIO), u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

Efectos sobre la visión

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafilo y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafilo 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 sildenafilo y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

No se recomienda la administración simultánea de sildenafilo con ritonavir (ver sección 4.5).

Uso concomitante con alfa bloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafilo a pacientes en tratamiento con un alfa bloqueante, 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 sildenafilo. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfa bloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfa bloqueantes antes de iniciar la administración de sildenafilo. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafilo 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 las hemorragias

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

Uso en mujeres

El uso de sildenafilo no está indicado en mujeres.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafilo

Estudios in vitro
El metabolismo de sildenafilo 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 sildenafilo y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de sildenafilo.

Estudios in vivo
El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafilo 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 sildenafilo se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la $C_{máx}$ de sildenafilo y del 1.000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafilo eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafilo. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafilo no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafilo con ritonavir (ver sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafilo 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 sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la $C_{máx}$ de sildenafilo y del 210% en la AUC de sildenafilo. Sildenafilo 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 sildenafilo con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafilo (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la $C_{máx}$, el $t_{máx}$, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafilo 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 sildenafilo cuando se administró simultáneamente con sildenafilo (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 sildenafilo.

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafilo cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima conversora 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, bosentán, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafilo en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y $C_{máx}$ de sildenafilo, 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 sildenafilo.

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de provocar una interacción grave con sildenafilo.

<u>Efectos de sildenafilo sobre otros medicamentos</u>

Estudios in vitro
Sildenafilo es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC_{50} > 150 µ M). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafilo, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que sildenafilo altere el aclaramiento de los substratos de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estas isoenzimas.

No se dispone de datos de interacción de sildenafilo 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), sildenafilo demostró potenciar 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 sildenafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

La administración concomitante de sildenafilo a pacientes en tratamiento con alfa bloqueantes 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 sildenafilo (ver secciones 4.2 y 4.4). En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfa bloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafilo (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafilo y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

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

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

La adición de una dosis única de sildenafilo a sacubitrilo/valsartán en estado de equilibrio en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial en comparación con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sildenafilo en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró sildenafilo, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafilo (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafilo como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

Sildenafilo (100 mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4.

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 bosentán y un incremento de 42% de la $C_{máx}$ de bosentán (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

La influencia de sildenafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

En los estudios clínicos con sildenafilo se notificaron mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a sildenafilo, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de sildenafilo se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con sildenafilo fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización 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 ≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). 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 ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia postcomercialización.

Clasificación	Muy	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

por órganos y sistemas	frecuentes (≥ 1/10)	(≥ 1/100 a <1/10)	(≥ 1/1.000 a <1/100)	(≥ 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 (NOIA- NA)*, oclusión vascular retiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo visual, edema del ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótida
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos	Sordera
Trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardiaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

				auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción, acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesquelétic os y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias			Frecuencia 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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que sildenafilo 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

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

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

Sildenafilo 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. Sildenafilo actúa a nivel periférico sobre la erección. Sildenafilo 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 sildenafilo ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto, es necesario estimulación sexual para que sildenafilo produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafilo 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, sildenafilo 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 sildenafilo 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 sildenafilo. En otro estudio utilizando también RigiScan, sildenafilo, a las 4-5 horas de ser administrado, aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sildenafilo causa una disminución leve y transitoria en la tensión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la tensión arterial sistólica, en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafilo, fue de 8,4 mmHg y de 5,5 mmHg en la tensión arterial diastólica. Estas disminuciones en la tensión arterial concuerdan con los efectos vasodilatadores de sildenafilo, probablemente debido al aumento en los niveles de GMPc en la musculatura lisa vascular. Dosis únicas orales de sildenafilo 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 sildenafilo 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%. Sildenafilo 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 sildenafilo 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. Sildenafilo 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 sildenafilo (dosis única, 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores de un semáforo simulado, 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 sildenafilo en voluntarios sanos (ver sección 4.6).

Información adicional sobre ensayos clínicos
En los ensayos clínicos sildenafilo 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 disfunción renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver sección 4.3).

En los estudios de dosis fijas, la proporción de pacientes que reconoció que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación a un 25% con placebo. En ensayos clínicos controlados, la proporción de abandonos atribuibles a sildenafilo fue baja y similar a placebo.

Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que informaron de mejoría con sildenafilo 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 sildenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene sildenafilo en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Sildenafilo se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (media de 60 minutos) posdosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral de sildenafilo el AUC y $C_{máx}$ 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 la $t_{máx}$ de 60 minutos y una reducción media en la $C_{máx}$ del 29%.

Distribución

El volumen medio de distribución (V_d) en estado de equilibrio para sildenafilo 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 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 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.

Metabolismo o Biotransformación

Sildenafilo 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 sildenafilo. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafilo 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 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).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Personas de edad avanzada
Sildenafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (más de 65 años),

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafilo 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 sildenafilo después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y $C_{máx}$ 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 sildenafilo, con un aumento del AUC y $C_{máx}$ del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y $C_{máx}$ 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 sildenafilo se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y $C_{máx}$ (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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
Celulosa microcristalina (E-460)
Hidrogenofosfato cálcico anhidro (E-341)
Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilmetilcelulosa (E-464)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Hidroxipropilmetilcelulosa/Hipromelosa (E-464)
Polidextrosa (E-1200)
Dióxido de titanio (E-171)
Índigo carmín (E-132)
Talco (E-553b)
Maltodextrina
Triglicéridos de cadena media
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Triacetino

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

60 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

sildenafilo cinfa 25 mg: envases de 1, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos con película en blíster de PVC/PVDC – aluminio.

sildenafilo cinfa 50 mg: envases de 1, 2, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos con película en blíster de PVC/PVDC – aluminio.

sildenafilo cinfa 100 mg: envases de 1, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos con película en blíster de PVC/PVDC – aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sildenafilo cinfa 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Nº Reg.: 80.060
sildenafilo cinfa 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Nº Reg.: 80.061
sildenafilo cinfa 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG - Nº Reg.: 80.062

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

Julio 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios