

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafil Bexal 100 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de sildenafil (como citrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color azul claro, de forma redonda, ligeramente moteados, con ranura en cruz en ambas caras y grabados con “100” en una de las caras.

Diámetro: 12,5 mm.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sildenafil está indicado en hombres adultos con disfunción eréctil, que es la incapacidad para alcanzar 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

Posología.

Uso en adultos

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

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) se debe considerar una dosis de 25 mg para estos pacientes. En función de la eficacia y tolerancia, se puede incrementar la dosis gradualmente a 50 mg, hasta 100 mg si es necesario.

Insuficiencia hepática

Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (p.ej., cirrosis) se debe considerar una dosis de 25 mg para estos pacientes. En función de la eficacia y tolerancia, se puede incrementar la dosis gradualmente a 50 mg, hasta 100 mg si es necesario.

Población pediátrica

El uso de sildenafil no está indicado en personas menores de 18 años.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

A excepción de ritonavir, con el cual no se recomienda la administración concomitante con sildenafil (ver sección 4.4), se debe considerar 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 en los pacientes que reciben tratamiento con alfabloqueantes, estos pacientes se deben encontrar 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

Vía oral.

En caso de que el comprimido no se puedan tragar entero, el comprimido se puede dividir y todos los trozos se deben tomar juntos al mismo tiempo (o secuencialmente).

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 del óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los donadores 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 contraindicada ya que podría producir hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

No se deben utilizar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (p. ej., pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

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 lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), antecedentes recientes de ictus o infarto de miocardio y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos 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 debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto 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 pueden 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 (p. ej., 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.

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

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

Priapismo

Los medicamentos 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 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, se puede producir daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia.

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

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

Efectos en la visión

Se han notificado de forma espontánea casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Se han notificado de forma espontánea y en un estudio observacional 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). Se debe advertir 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 alfa-bloqueantes

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). Esta 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 deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfabloqueantes 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.

Efecto 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 con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes solo tras la evaluación del beneficio-riesgo.

Mujeres

El uso de sildenafil no está indicado en mujeres.

Sildenafil Bexal contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil

Estudios in vitro

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

Estudios in vivo

El análisis de los datos farmacocinéticos poblacionales de los ensayos clínicos, mostró una reducción del aclaramiento de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de efectos 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) con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la C_{max} de sildenafil y del 1.000% (11 veces superior) en el AUC plasmático 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 solo. Esto concuerda con los efectos marcados de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no produjo ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. Basándose en 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 del inhibidor de la proteasa saquinavir, inhibidor del CYP3A4, en el estado estacionario (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 el AUC de sildenafil. Sildenafil no produjo ningún efecto

sobre la farmacocinética de saquinavir (ver sección 4.2). Cabe 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 moderado del CYP3A4, en el estado estacionario (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 normales, no se observó ninguna evidencia de un efecto de 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 específica con todos los fármacos posibles, el análisis farmacocinético poblacional no mostró ningún efecto 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, antagonistas de 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, bosentán, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado estacionario (125 mg dos veces al día) con sildenafil en estado estacionario (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 con inductores potentes de CYP3A4, como rifampicina, cause 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 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150$ microM) del citocromo P450. Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 microM, 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, como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo

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

Riociguat: los 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 susceptibles. Esta 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) que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

No se observaron 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.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, no mostró 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, en el que se administró sildenafil (100 mg) concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, hubo una reducción adicional de la presión arterial sistólica en posición supina de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la presión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de 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 estacionario 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 estacionario (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento del 49,8 % del AUC de bosentán y un incremento de 42% de la C_{max} de bosentán (125 mg dos veces al día).

La adición de una dosis única de sildenafil a sacubitrilo/valsartán en estado de equilibrio estacionario en pacientes con hipertensión arterial 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 inicia el tratamiento con sildenafil en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Sildenafil no está indicado en mujeres.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Tras la administración oral de sildenafil 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 sildenafil por vía oral (ver sección 5.1).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sildenafil sobre la capacidad de conducir y usar máquinas es pequeña.

Dado que en los ensayos clínicos con sildenafil se informó de mareos y trastornos visuales, los pacientes deben conocer cómo reaccionan a sildenafil, 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 ensayos clínicos doble ciego 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, alteración visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia post-comercialización se han recogido cubriendo un periodo estimado >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.

Lista tabulada 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 ($\geq 1/100$ 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 ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Somnolencia, hipoestesia	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, recurrencia de convulsiones *, síncope

Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores**, alteración 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, cuerpos flotantes en el vítreo, trastornos del iris, midriasis, halo visual, edema ocular, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, decoloración 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	Opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, sequedad de boca.	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 en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias			Frecuencia cardiaca aumentada	

*Notificado únicamente durante la vigilancia 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, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros preparados urológicos; fármacos utilizados en disfunción eréctil.
Código ATC G04B E03.

Mecanismo de acción

Sildenafil es una terapia de administración oral para 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 (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 guanosin monofosfato cíclico (GMPc), que produce una relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene, permitiendo la entrada de sangre.

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de GMPc en 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 lo tanto la estimulación sexual es necesaria 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 que por la PDE1 y 700 veces superior que por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. En concreto, 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 y seguridad clínica

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar la ventana durante la cual sildenafil puede 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 sexual.

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 decúbito supino, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafil, fue de 8,4 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en decúbito supino fue de 5,5 mmHg. 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 grave (>70% de estenosis 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 gasto cardíaco, y no afectó al flujo sanguíneo en arterias coronarias estenosadas.

Un estudio de prueba de esfuerzo, doble ciego, controlado con placebo, evaluó 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicación antianginosa habitual (excepto nitratos). Los resultados demostraron que no hubo diferencias clínicamente relevantes entre sildenafil y placebo en el tiempo necesario para desencadenar la aparición de una angina limitante.

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 de semáforos simulados, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología de los 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 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%), cardiopatía isquémica

(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%), cardiopatía 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 de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sildenafil en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la disfunción eréctil. Ver sección 4.2 para mayor 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 25-63%). Tras la administración oral de sildenafil el AUC y C_{max} aumentan 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 estacionario 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.

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 semivida de la fase terminal resultante 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 ancianos (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 un 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y C_{max} medios del metabolito N-desmetilo aumentaron hasta el 126% y hasta el 73% respectivamente, en comparación con 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 con 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

Celulosa microcristalina (E460)
Hidrogenofosfato de calcio anhidro (E341)
Crospovidona
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E 470b)
Sacarina sódica (E954)
Índigo carmín

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

Los comprimidos se envasan en blísteres de cloruro de polivinilo-Aclar/Aluminio o PVC/PVDC/Aluminio..

Tamaños de envase: 1, 2, 4, 8, 12 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83.912

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

Fecha de la primera autorización: 07/marzo/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>