

SILDENAFILO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafil/Sildenafil 25 mg tabletas recubiertas

Sildenafil/Sildenafil 50 mg tabletas recubiertas

Sildenafil/Sildenafil 100 mg tabletas recubiertas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sildenafil/Sildenafil 25 mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Sildenafil citrato equivalente a sildenafil base 25 mg

Excipientes c.s.

Sildenafil/Sildenafil 50 mg:

Cada tableta recubierta contiene:

Sildenafil citrato equivalente a sildenafil base 50 mg

Excipientes c.s.

Sildenafil/Sildenafil 100 mg:

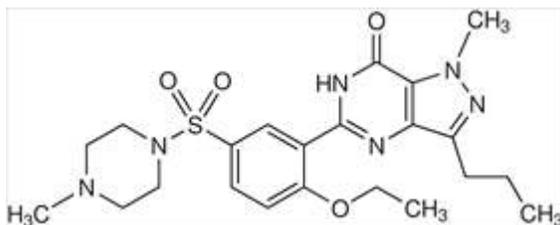
Cada tableta recubierta contiene:

Sildenafil citrato equivalente a sildenafil base 100 mg

Excipientes c.s.

Excipientes con efecto conocido:

Sildenafil/Sildenafil 25, 50 y 100 mg contienen lactosa monohidrato: 19.24mg, 38.47mg y 76.95mg respectivamente.



5-[2-Etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-ylsulfonil)fenil]-1,6-dihidro-1-metil-3-propilpirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona citrato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sildenafil/Sildenafil 25, 50 y 100 mg se presenta en forma de tabletas recubiertas para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

Las dosis recomendadas descritas en "Uso en adultos" son aplicables a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min).

Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) 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.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) 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.

Población pediátrica:

Sildenafil/Sildenafil no está indicado 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 deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se deberá 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. No fraccionar las tabletas con fines de dosificación.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.

No administrar concomitantemente con nitratos. De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

No se deben utilizar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, 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).

Sildenafil/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), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio, arritmias y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos tales como *retinopatía pigmentosa* (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

No usar concomitantemente con inhibidores de proteasa de VIH cuando la indicación es hipertensión pulmonar.

No está indicado para uso en niños menores de 18 años.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sildenafil se debe utilizar con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas o alteraciones graves de la función renal, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosificación (ver sección 4.2.).

La seguridad del sildenafil es incierta y por consiguiente no se recomienda su utilización en pacientes con trastornos de coagulación, trastornos hemorrágicos, úlcera péptica activa, enfermedad ocular hereditaria u otros trastornos retinianos.

Se debe utilizar con precaución y bajo estrecha vigilancia médica en enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y en pacientes mayores de 65 años en los que usualmente hay una reducción del metabolismo del fármaco; no se recomienda utilizar el sildenafil con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Su uso requiere evaluación, diagnóstico, prescripción y supervisión médica.

El uso de este producto está asociado a un riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición, riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión y/o riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

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

Factores de riesgo cardiovascular

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debería considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe algún riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

Sildenafil/sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 5.1). Antes de prescribir sildenafil/sildenafil, 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.

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

Durante la comercialización de Sildenafil/Sildenafil, 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 Sildenafil/Sildenafil. 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 Sildenafil/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/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 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 sildenafil. En caso de una erección que se prolongue más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, podrían producirse daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia.

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

No se han estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil/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 de acuerdo a datos disponibles, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Sildenafil/Sildenafil y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla (ver sección 4.5). Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con

alfabloqueantes antes de iniciar la administración de sildenafil. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

Información 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/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.

Advertencia sobre excipientes

Este producto 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 este medicamento.

Uso en mujeres

El uso de Sildenafil/Sildenafil no está indicado en mujeres.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil

De acuerdo a información disponible, 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.

Según datos disponibles, se observa reducción del aclaramiento de sildenafil cuando se administra concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se ha observado aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafil 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 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 la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no 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 administra una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hay un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) cuando se alcanza una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). No se ha observado 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, produce un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administra simultáneamente con sildenafil (50 mg).

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 hay información disponible de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafil 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 convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). La administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) con sildenafil ha resultado en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C_{max} de sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de sildenafil.

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

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

De acuerdo a información disponible, Sildenafil/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/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.

Teniendo en cuenta información disponible y de acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver sección 5.1), sildenafil 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:

Existe un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinan inhibidores de la PDE5 con riociguat (estimuladores de la guanilato ciclasa). Riociguat ha mostrado que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No hay indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, está contraindicado debido a que pueden ocasionar episodios potencialmente fatales de hipotensión sintomática o síncope.

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). Cuando se administra 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) se han observado 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 han sido administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentan hipotensión postural sintomática han sido poco frecuentes. Estos casos 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 el ácido acetilsalicílico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) no potencia los efectos hipotensores del alcohol en individuos 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, 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. La administración concomitantemente de sildenafil con amlodipino a pacientes hipertensos, ha producido una reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina es de 7 mmHg.

Estas reducciones adicionales en la tensión 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.

La administración de sildenafil ha resultado en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la C_{max} de bosentan.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Sildenafil/Sildenafil 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 sildenafil no se observan efectos adversos relevantes en la información disponible de reproducción en ratas y conejos.

No se han observado efectos sobre la movilidad ni la morfología de los espermatozoides en pacientes con una sola dosis de 100 mg de sildenafil por vía oral.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha notificado mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Sildenafil/Sildenafil, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas notificadas con el uso de sildenafil, 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

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

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

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
	Poco frecuente	Somnolencia, hipoestesia
	Rara	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares	Frecuente	Distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa
	Poco frecuente	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis
	Rara	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)*, 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	Poco frecuente	Vértigo, acúfenos
	Rara	Sordera
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Taquicardia, palpitaciones
	Rara	Muerte cardíaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción, acaloramiento
	Poco	Hipertensión, hipotensión

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
	frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Congestión nasal
	Poco frecuente	Epistaxis, congestión sinusal
	Rara	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, dispepsia
	Poco frecuente	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca
	Rara	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción
	Rara	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Mialgia, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Rara	Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Dolor torácico, fatiga, sensación de calor
	Rara	Irritabilidad
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Frecuencia cardíaca aumentada

*De acuerdo a información disponible, 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

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos, fármacos utilizados en disfunción eréctil.

Código ATC: G04B E03.

Mecanismo de acción

Sildenafil es 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.

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 necesaria estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los datos disponibles muestran 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.

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 (media 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.

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

Personas de edad avanzada

Sildenafil tiene un aclaramiento reducido en pacientes 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 pacientes 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 pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se altera la farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y C_{max} medios del metabolito N-desmetilo aumentan en comparación a pacientes de la misma edad sin insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se reduce el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y C_{max} , en comparación a los pacientes de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo aumentan significativamente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se reduce, resultando en aumentos del AUC y C_{max} en comparación con pacientes 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

Sildenafil/Sildenafil 25 y 100 mg: celulosa microcristalina Tipo 102, croscarmelosa sódica, COMPRESS GENFAR (celulosa microcristalina Tipo 101, lactosa monohidrato, almidón de maíz, Povidona, agua purificada*), estearato de magnesio, talco, Cubierta: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, pigmento azul No. 2 FD&C Aluminium lake, alcohol etílico 96%* y agua purificada*.

Sildenafil/Sildenafil 50mg: Celulosa microcristalina tipo 200, croscarmelosa sódica, fosfato de calcio dibásico anhidro, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry II blue 85F90618 (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, FD&C azul #2/Laca de aluminio índigo carmín), agua purificada*.

*Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sildenafil/Sildenafil 25 mg se presenta en caja por 2 y 4 tabletas recubiertas en blíster de Aluminio/PVC.

Sildenafil/Sildenafil 50 mg se presenta en caja por 1, 2 y 4 tabletas recubiertas en blíster de Aluminio/PVC/PVDC o en blíster de Aluminio/PVC.

Sildenafil/Sildenafil 100 mg se presenta en caja por 1 y 2 tabletas recubiertas en blíster de Aluminio/PVC.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

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 (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Genfar S.A., Parque Industrial Cauca, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01 de Junio de 2017.

10. REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.

Enlace: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000202/WC500049830.pdf. Consultado: 21-Jul-2016