

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SILDENAFIL MK® 50 mg
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	50,0 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres AL/AL con una tableta recubierta cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	CORPORACIÓN BONIMA, S.A. DE C.V., SAN SALVADOR, EL SALVADOR.
Fabricante, país:	LABORATORIO CORPORACIÓN BONIMA, S.A. DE C.V., SAN SALVADOR, EL SALVADOR.
Número de Registro Sanitario:	M-10-007-G04
Fecha de Inscripción:	14 de enero de 2010
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Citrato de sildenafilo	50,0 mg
Lactosa monohidratada	92,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30° C.

Indicaciones terapéuticas:

Sildenafil MK® está indicado en hombres adultos con disfunción eréctil, que es la incapacidad de conseguir o mantener una erección peniana suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Para que sildenafil sea efectivo, se requiere estimulación sexual.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

En concordancia con sus efectos conocidos sobre la vía del óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclico (GMPc, véase la sección Farmacodinamia), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y su coadministración con donantes de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) o con nitratos en cualquier forma está, por tanto, contraindicada.

La coadministración de estimulantes de guanilato ciclasa, tales como ricociguat con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (como sildenafil, tadalafil, vardenafil) está contraindicada (véase la sección Interacciones)

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil, entre ellos sildenafil, no deben utilizarse en hombres para quienes no sea recomendable la actividad sexual (p. ej., pacientes con trastornos cardiovasculares graves como angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Sildenafil está contraindicado en pacientes que padecen pérdida de visión de un ojo a causa de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si este episodio tuvo relación o no con una exposición anterior a inhibidores de la FDE5 (véase la sección Advertencias).

La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y su uso, por tanto, está contraindicado hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg), historial reciente de apoplejía o infarto de miocardio y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos como la retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes padecen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinianas).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Debe realizarse una anamnesis y un reconocimiento físico para diagnosticar la disfunción eréctil y para determinar posibles causas subyacentes antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Factores de riesgo cardiovascular

Antes de iniciar cualquier tratamiento contra la disfunción eréctil, los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, que ocasionan reducciones leves y transitorias de la presión arterial (véase la sección Farmacodinamia). Antes de prescribir sildenafil, los médicos deben considerar con cuidado si sus pacientes con ciertos trastornos subyacentes podrían verse afectados adversamente por dichos efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual. Entre los pacientes con mayor sensibilidad a los vasodilatadores figuran los que padecen obstrucción del flujo ventricular izquierdo (p. ej., estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o quienes padecen el raro síndrome de atrofia multisistémica que se manifiesta como una disfunción grave del control neurovegetativo de la presión arterial.

Sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos (véase la sección Contraindicaciones).

Se han registrado episodios cardiovasculares graves posteriormente a la comercialización en asociación temporal con el uso de sildenafil, entre ellos infarto de miocardio, angina de pecho inestable, muerte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos episodios se registraron durante las relaciones sexuales o poco después de ellas y unos pocos se registraron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos episodios tienen relación directa con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil, como el sildenafil, deben utilizarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con trastornos que puedan predisponerles al priapismo (como la anemia falciforme, el mieloma múltiple o la leucemia).

Se han reportado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil, durante la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista por más de 4 horas, el

paciente debe buscar atención médica inmediata. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede resultar en daño al tejido peneano y pérdida permanente de la potencia.

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

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de combinaciones de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, u otros tratamientos de la hipertensión pulmonar arterial (PAH) que contengan sildenafil, u otros tratamientos para la disfunción estéril. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dichas combinaciones.

La seguridad y la eficacia de las combinaciones de sildenafil con otros tratamientos contra la disfunción eréctil no han sido estudiadas. Por tanto, no se recomienda el uso de dichas combinaciones.

Efectos sobre la visión

Se han registrado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en relación con la ingestión de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Hay que recomendar al paciente que, en caso de un defecto visual súbito, deje de tomar sildenafil y consulte a un médico inmediatamente (ver sección Contraindicaciones).

Uso concomitante con ritonavir

No se recomienda la coadministración de sildenafil con ritonavir (véase la sección Interacciones)

Uso concomitante con alfa-bloqueadores

Se recomienda precaución cuando se administre sildenafil a pacientes que estén tomando un alfabloqueador, ya que la coadministración puede ocasionar hipotensión sintomática en unas pocas personas sensibles (véase la sección Interacciones). Esto tiene más probabilidades de ocurrir en el plazo de 4 horas desde la administración de sildenafil. Para reducir al mínimo la posibilidad de sufrir hipotensión postural, los pacientes en tratamiento con alfabloqueadores deben estar estabilizados hemodinámicamente antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Debe contemplarse el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (véase la sección Posología). Además, los médicos deben indicar a los pacientes lo que deben hacer en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre sangrado

Los estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico *in vitro*. No existe información de seguridad acerca de la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o ulceración péptica activa. Por tanto, solo debe administrarse sildenafil a estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de la relación riesgos-beneficios.

Mujeres

Sildenafil no está indicado para uso en mujeres.

Sildenafil MK® contiene lactosa como lactosa monohidrato. No se debe administrar sildenafil a hombres con raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o hipoabsorción de glucosa-galactosa.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en 9570 pacientes en 74 estudios doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en estudios clínicos entre pacientes tratados con sildenafil fueron cefalea, rubor, dispepsia, congestión nasal, mareo, náusea, bochornos, trastornos visuales, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas provenientes de la vigilancia post-comercialización han sido reunidas cubriendo un periodo estimado de > 10 años. Como no todas las reacciones adversas se comunican al Titular de la Autorización de Comercialización y se incluyen en la base de datos de seguridad, la frecuencia de estas reacciones no se puede determinar con exactitud.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran todas las reacciones adversas médicamente importantes que tuvieron lugar en los ensayos clínicos con una incidencia mayor que con placebo, ordenadas por órganos y sistemas y por frecuencia (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 $< 1/1,000$)).

Además, la frecuencia de las reacciones adversas médicamente importantes registradas a partir de la experiencia posterior a la comercialización se incluye como no conocida.

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

Tabla 1: Reacciones adversas médicamente importantes registradas con una incidencia mayor que con placebo en estudios clínicos controlados y reacciones adversas médicamente importantes registradas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raros	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Poco frecuentes	Somnolencia, hipoestesia
Raros	Accidente cerebrovascular, Ataque isquémico transitorio, convulsión*, recurrencia de la convulsión*, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	Distorsiones visuales del color**, Trastornos visuales, visión borrosa
Poco frecuentes	Trastornos de la lacrimación***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, brillo visual, Conjuntivitis
Frecuencia no conocida	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)*, oclusión vascular retiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arteriosclerótica, trastornos retinianos, glaucoma, defecto del campo visual, diplopía, reducción de

	la agudeza visual, miopía, astenopia, flotantes del humor vítreo, trastornos del iris, midriasis, visión en halo, edema ocular, hinchazón ocular, trastornos oculares, hiperemia conjuntival, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambios en la coloración de la esclerótica
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo, acúfenos
Raros	Sordera*
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Sofocos, bochornos
Raros	Hipertensión, hipotensión
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
Raros	muerte súbita cardíaca*, Infarto de miocardio, Arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina de pecho inestable
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Congestión nasal
Poco frecuentes	Epistaxis, congestión de los senos
Raros	Opresión de la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Nausea, dispepsia
Poco frecuentes	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor abdominal superior, sequedad de la boca
Raros	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel, del tejido subcutáneo y de los tejidos blandos	
Poco frecuentes	Erupción
Frecuencia no conocida	Síndrome de Steven Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Mialgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Hemorragia del pene, priapismo*, hemospermia, aumento de las erecciones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

Poco frecuentes	Dolor torácico, fatiga, sensación de calor
Raros	Irritabilidad
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento de la frecuencia cardíaca

* Reportado sólo durante la vigilancia postcomercialización.

** Distorsiones en la visión de color: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia y xantopsia.

*** Trastornos del lagrimeo: ojos secos, trastornos del lagrimeo y aumento del lagrimeo.

Posología y método de administración:

Método de administración

Para uso por vía oral.

Posología

Uso en adultos

La dosis recomendada es de 50 mg tomados cuando sea necesario, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En función de la eficacia y la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 100 mg o reducirse hasta 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La frecuencia de administración máxima recomendada es de una vez al día. Si sildenafil se toma con alimentos, el inicio de la actividad puede retrasarse en comparación con el estado en ayunas (véase la sección Farmacocinética).

Uso en ancianos

No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Uso en pacientes con disfunción renal

Las recomendaciones de administración descritas en "Uso en adultos" se aplican a pacientes con disfunción renal leve o moderada (depuración de creatinina = 30-80 mL/min).

Como la depuración del sildenafil se ve reducida en pacientes con disfunción renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), debe contemplarse una dosis de 25 mg. En función de la eficacia y la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 50 y 100 mg según sea necesario.

Uso en pacientes con disfunción hepática

Como la depuración de sildenafil se ve reducida en pacientes con disfunción hepática (p. ej., cirrosis), debe contemplarse una dosis de 25 mg. En función de la eficacia y la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 50 y 100 mg.

Uso en niños y adolescentes

Sildenafil no está indicado para personas menores de 18 años.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos

Con la excepción del ritonavir, para el cual no se recomienda la coadministración con sildenafil (véase la sección Advertencias), debe contemplarse una dosis inicial de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento simultáneo con inhibidores del CYP3A4 (véase la sección Interacciones).

Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, los pacientes que reciben tratamiento con alfa-bloqueadores deben encontrarse recibiendo terapia estable con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil.

Además, debe considerarse iniciar sildenafil a una dosis de 25 mg (véase las secciones Advertencias e Interacciones)

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efectos de otros medicamentos sobre el sildenafil

Estudios in vitro:

El metabolismo de sildenafil está mediado principalmente por el citocromo P450 (CYP), isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía menor). Por consiguiente, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir la depuración del sildenafil y los inductores de estas enzimas pueden aumentar la depuración del sildenafil.

Estudios in vivo:

El análisis farmacocinético poblacional de los datos de ensayos clínicos indicó una reducción de la depuración de sildenafil cuando se coadministra con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó prueba alguna de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando se administra sildenafil simultáneamente con inhibidores del CYP3A4 debe contemplarse una dosis inicial de 25 mg.

La coadministración del inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, que es un inhibidor muy potente del P450, en estado estacionario (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) ocasionó un aumento del 300% (4 veces) de la $C_{\text{máx}}$ del sildenafil y un aumento del 1,000% (11 veces) del ABC plasmática del sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil seguían siendo de unos 200 ng/mL, en comparación con unos 5 ng/mL cuando se administró sildenafil solo. Esto concuerda con los marcados efectos del ritonavir sobre una amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir.

Basándose en estos resultados farmacocinéticos, no se recomienda la coadministración de sildenafil con ritonavir (véase la sección Advertencias) y en todo caso la dosis máxima de sildenafil no debe superar nunca los 25 mg en 48 horas.

La coadministración del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, un inhibidor del CYP3A4, en estado estacionario (1,200 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) ocasionó un aumento del 140% de la $C_{\text{máx}}$ de sildenafil y un aumento del 210% del ABC de sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir (véase la sección Posología). Se podría esperar que otros inhibidores más fuertes del CYP3A4 como el ketoconazol y el itraconazol tuvieran efectos mayores.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces al día durante 5 días), hubo un aumento del 182% de la exposición general al sildenafil (ABC). En varones voluntarios sanos normales no hubo pruebas de efecto alguno de la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el ABC, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, constante de tasa de eliminación o semivida posterior de sildenafil ni de su principal metabolito circulante. La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor inespecífico del CYP3A4, provocó un aumento del 56% de las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se coadministró con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del CYP3A4 en la pared intestinal y puede ocasionar aumentos moderados de los niveles plasmáticos de sildenafil.

Las dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido alumínico) no afectaron a la biodisponibilidad del sildenafil.

Aunque no se llevaron a cabo estudios específicos de interacción para todos los medicamentos, el análisis farmacocinético poblacional no mostró efectos de la medicación simultánea sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se agruparon como inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazida y diuréticos relacionados, diuréticos del asa y ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los canales del calcio, antagonistas de los receptores adrenérgicos β o inductores del metabolismo del CYP450 (como rifampicina, barbitúricos). En un estudio en voluntarios masculinos sanos, la coadministración del antagonista de endotelina, bosentan (un inductor del CYP3A4 [moderado], CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg 3 veces al día) resultó en 62.6% y 55.4% de disminución en el ABC y C_{max} de sildenafil, respectivamente. Por tanto, se espera que la administración concomitante de inductores fuertes del CYP3A4, tales como la rifampicina, ocasione mayores disminuciones en las concentraciones plasmáticas de sildenafil.

El nicorandilo es un híbrido activador del canal del potasio y nitrato. Debido al componente de nitrato tiene la posibilidad de una interacción grave con sildenafil.

Efectos del sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro:

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil de aproximadamente $1 \mu M$ tras las dosis recomendadas, es improbable que sildenafil altere la depuración de los sustratos de estas isoenzimas.

No existen datos de la interacción de sildenafil con inhibidores inespecíficos de las fosfodiesterasas como la teofilina o el dipiridamol.

Estudios in vivo:

En concordancia con sus efectos conocidos sobre la vía del óxido nítrico/GMPc (véase la sección Farmacodinamia), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y su coadministración con donantes de óxido nítrico o con nitratos en cualquier forma está, por tanto, contraindicada (véase la sección Contraindicaciones).

Riociguat: estudios preclínicos mostraron efectos aditivos reductores de la presión sanguínea cuando los inhibidores de la PDE5 se combinaron con riociguat. En estudios clínicos, se ha demostrado que el riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de efectos clínicos favorables de la combinación en la población estudiada. La coadministración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (tadalafil, vardenafil, sildenafil) con estimuladores de la guanilato ciclasa, (riociguat), está contraindicado debido a que pueden ocasionar episodios potencialmente fatales de hipotensión sintomática o síncope (véase la sección Contraindicaciones).

La administración simultánea de sildenafil a pacientes que estén en tratamiento con alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en unas pocas personas sensibles. Esto tiene más probabilidades de ocurrir en el plazo de 4 horas desde la administración de sildenafil (véanse las secciones Posología y Advertencias). 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 prostática benigna (HPB) estabilizados con tratamiento de doxazosina. En estas poblaciones de estudio se observaron reducciones medias adicionales de la presión arterial supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, y reducciones medias adicionales de la presión arterial de pie de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administraron simultáneamente doxazosina y sildenafil a pacientes estabilizados con tratamiento de doxazosina, se registraron casos infrecuentes de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática. Estos casos registraron mareo y

aturdimiento, pero no síncope.

No se observaron interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) simultáneamente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos metabolizados por el CYP2C9.

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

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

La agrupación de las siguientes clases de medicación antihipertensora: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, medicamentos antihipertensores (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, antagonistas del calcio y bloqueantes de los receptores adrenérgicos α , no mostró diferencias en el perfil de efectos adversos de los pacientes que tomaban sildenafil en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio específico de interacción, donde se administró sildenafil (100 mg) simultáneamente con amlodipino a pacientes hipertensos, hubo una reducción adicional de la presión arterial sistólica supina de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la presión arterial diastólica supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión arterial fueron de magnitud similar a las observadas cuando se administró sildenafil solo a voluntarios sanos (véase la sección Farmacodinamia).

Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética en estado estacionario de los inhibidores de la proteasa de VIH saquinavir y ritonavir, ambos sustratos del CYP3A4.

En voluntarios masculinos sanos, el sildenafil en estado de equilibrio (80 mg, tres veces al día) resultó en un aumento de 49.8% en el ABC de bosentan y en un incremento de 42% en C_{max} de bosentan (125 mg, dos veces al día)

Uso en Embarazo y lactancia:

Sildenafil no está indicado para uso por mujeres.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o que amamanten.

No se hallaron efectos adversos relevantes en estudios de reproducción en ratas y conejos tras la administración oral de sildenafil.

No hubo efectos sobre la motilidad o morfología de los espermatozoides después de la administración de dosis orales únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos (véase la sección Farmacodinamia)

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

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

Ya que se reportó mareo y alteración de la visión en ensayos clínicos con sildenafil, los pacientes deben ser conscientes del modo en que reaccionan a sildenafil antes de conducir o manejar maquinaria.

Sobredosis:

En estudios con voluntarios a dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas a dosis más bajas, pero las tasas de incidencia y la gravedad fueron mayores. Las dosis de 200 mg no dieron lugar a un aumento de la eficacia, pero la incidencia de reacciones adversas (cefalea, sofocos, mareo, dispepsia, congestión nasal, visión alterada) se vio incrementada

En caso de sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte según sean necesarias. No se espera que la diálisis renal acelere la depuración, ya que el sildenafil se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: fármacos empleados contra la disfunción eréctil. Código ATC: G04B E03.

Mecanismo de acción

Sildenafil es un tratamiento oral para la disfunción eréctil. En su entorno natural, esto es, con estimulación sexual, restaura la función eréctil alterada incrementando el flujo sanguíneo al pene.

El mecanismo psicológico responsable de la erección del pene comprende la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa después la enzima guanilato ciclasa, que provoca niveles elevados de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), ocasionando la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y permitiendo la entrada de sangre.

Sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5) del GMPc en el cuerpo cavernoso, donde la FDE5 es responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil tiene un lugar de acción periférico en las erecciones. Sildenafil no tiene ningún efecto relajador directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero mejora potencialmente el efecto relajador del NO en este tejido. Cuando se activa la vía NO/GMPc, como ocurre con la estimulación sexual, la inhibición de la FDE5 por el sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por tanto, hace falta estimulación sexual para que el sildenafil produzca los efectos farmacológicos beneficiosos deseados.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo para la FDE5, que participa en el proceso de erección. Su efecto es más potente sobre la FDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Existe una selectividad 10 veces mayor que por la FDE6, que participa en la vía de fototransducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, hay una selectividad 80 veces mayor que por la FDE1, y más de 700 veces mayor que por la FDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. En particular, sildenafil tiene una selectividad más de 4,000 veces superior por la FDE5 que por la FDE3, la isoforma de fosfodiesterasa específica para el AMPc que participa en el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia y seguridad clínica

Se diseñaron dos estudios clínicos específicamente para evaluar la ventana temporal después de la administración durante la cual sildenafil podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio de pletismografía peniana (RigiScan) de pacientes en ayunas, la mediana del tiempo hasta el inicio para quienes obtuvieron erecciones con una rigidez del 60% (suficiente para las relaciones sexuales) fue de 25 minutos (intervalo 12-37 minutos) con sildenafil. Es un estudio separado con RigiScan, sildenafil todavía fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación sexual 4-5 horas después de su administración.

Sildenafil provoca reducciones leves y transitorias de la presión arterial que, en la mayoría de los casos, no ocasionan efectos clínicos. La reducción máxima media de la presión arterial sistólica supina tras la administración oral de 100 mg de sildenafil fue de 8.4 mmHg. El cambio correspondiente de la presión arterial diastólica supina fue de 5.5 mmHg. Estas reducciones de la presión arterial concuerdan con los efectos vasodilatadores del sildenafil, probablemente debido al aumento de los niveles de GMPc en el músculo liso vascular. Las dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

En un estudio de los efectos hemodinámicos de una sola dosis oral de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con patología arterial coronaria (PAC) grave (> 70% de estenosis de una arteria coronaria como mínimo), la presión arterial sistólica y diastólica media en reposo disminuyó en un 7% y en un 6% respectivamente, en comparación con la situación basal. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó en un 9%. Sildenafil no mostró efecto alguno sobre el gasto cardíaco, y no alteró el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias estenosadas.

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, con pruebas de ejercicio, evaluó 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica quienes recibieron con regularidad productos medicinales antianginosos (excepto nitratos). Los resultados demostraron ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre el sildenafil y el placebo respecto al tiempo hasta llegar a una angina limitante.

Se detectaron diferencias leves y transitorias de la discriminación del color (azul/verde) en algunos sujetos mediante la prueba de 100 tonos de Farnsworth-Munsell al cabo de 1 hora tras una dosis de 100 mg, sin que hubiera efectos apreciables a las 2 horas de la administración. El mecanismo propuesto para este cambio de la discriminación del color está relacionado con la inhibición de la FDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. El sildenafil no tiene efecto alguno sobre la agudeza visual ni sobre la sensibilidad al contraste. En un pequeño estudio controlado con placebo de pacientes con degeneración macular precoz documentada relacionada con la edad (n = 9), sildenafil (dosis única, 100 mg) no demostró cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, cuadrícula de Amsler, semáforo simulado para discriminación del color, perímetro de Humphrey y fotoesfuerzo).

No hubo efecto alguno sobre la movilidad espermática tras dosis orales únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

Información adicional sobre ensayos clínicos

Se administró sildenafil en ensayos clínicos a más de 8,000 pacientes con edades comprendidas entre los 19 y los 87 años. Estaban representados los siguientes grupos de pacientes: ancianos (19.9%), pacientes hipertensos (30.9%) diabéticos (20.3%), con cardiopatía isquémica (5.8%), hiperlipidemia (19.8%), lesión de la médula espinal (0.6%), depresión (5.2%), resección transuretral de la próstata (3.7%), prostatectomía radical (3.3%). Los siguientes grupos no estaban bien representados o fueron excluidos de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía pélvica, pacientes tras la radioterapia, pacientes con disfunción renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (véase la sección Contraindicaciones).

En estudios a dosis fija, la proporción de pacientes que comunicaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) en comparación con el 25% con placebo. En ensayos clínicos controlados, la tasa de abandono debida al sildenafil fue baja y similar al placebo.

En todos los ensayos, la proporción de pacientes que registraron mejoría con sildenafil fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), ancianos (67%), diabéticos (59%), cardiopatía isquémica (69%), hipertensión (68%), RPTU (61%), prostatectomía radical (43%), lesión de la médula espinal (83%), depresión (75%). La seguridad y la eficacia del sildenafil se mantuvieron en los estudios a largo plazo.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Sildenafil se absorbe con rapidez. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan en el plazo de 30 a 120 minutos (mediana 60 minutos) de la administración oral en

ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta es del 41% (intervalo 25-63%). Tras la administración oral de sildenafil, el ABC y la $C_{\text{máx}}$ aumentan en proporción a la dosis a lo largo del intervalo posológico recomendado (25-100 mg).

Cuando se toma sildenafil con alimentos, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio del $T_{\text{máx}}$ de 60 minutos y una reducción media de la $C_{\text{máx}}$ del 29%.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estacionario (V_d) para sildenafil es de 105 l, lo que indica una distribución hacia los tejidos. Tras una sola dosis oral de 100 mg, la concentración plasmática total máxima media de sildenafil es de unos 440 ng/mL (CV 40%). Como el sildenafil (y su principal metabolito circulante N-desmetilado) está unido en un 96% a las proteínas plasmáticas, esto da lugar a una concentración plasmática libre máxima media para el sildenafil de 18 ng/mL (38 nM). La fijación a las proteínas es independiente de la concentración total del fármaco.

En voluntarios sanos que recibieron sildenafil (100 mg en dosis única), menos del 0.0002% (media de 188 ng) de la dosis administrada estaba presente en el eyaculado 90 minutos después de la administración.

Metabolismo

Sildenafil se depura principalmente por las microenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía menor). El principal metabolito circulante procede de la N-desmetilación del sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad para las fosfodiesterasas similar al de sildenafil y una potencia *in vitro* para la FDE5 de aproximadamente el 50% de la del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de aproximadamente el 40% de las observadas para el sildenafil. El metabolito N-desmetilado se metaboliza aún más, con una semivida terminal de unas 4 h.

Eliminación

La depuración total corporal del sildenafil es de 41 l/h, con una semivida resultante en fase terminal de 3-5 h. Tras su administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta en forma de metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Los voluntarios sanos de edad avanzada (más de 65 años) mostraron una depuración reducida del sildenafil, que dio lugar a concentraciones plasmáticas aproximadamente un 90% más elevadas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilado en comparación con las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18-45 años). Debido a las diferencias relacionadas con la edad en la fijación a las proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente de la concentración plasmática de sildenafil libre fue del 40% aproximadamente.

Insuficiencia renal

En voluntarios con disfunción renal leve o moderada (depuración de creatinina = 30-80 mL/min), la farmacocinética del sildenafil no se vio alterada tras recibir una dosis oral única de 50 mg. La media del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del metabolito N-desmetilado aumentó un 126% y un 73% respectivamente, en comparación con voluntarios de edades comparables sin disfunción renal. No obstante, debido a la elevada variabilidad entre sujetos, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con disfunción renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min), la depuración de sildenafil se vio reducida, ocasionando aumentos medios del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del 100% y del 88% respectivamente en comparación con voluntarios de edades comparables sin disfunción

renal. Además, los valores del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del metabolito N-desmetilado se vieron incrementados significativamente en un 79% y en un 200% respectivamente.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) la depuración de sildenafil se vio reducida, ocasionando incrementos del ABC (84%) y de la $C_{\text{máx}}$ (47%) en comparación con voluntarios de edades similares sin disfunción hepática. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con disfunción hepática grave no ha sido estudiada.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de marzo de 2017.