



VIAGRA[®] ODT 50 mg
(Sildenafil)
Tableta orodispersable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

VIAGRA[®] ODT 50 mg Tableta orodispersable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta orodispersable de VIAGRA[®] ODT 50 mg contiene: Citrato de sildenafil equivalente a 50 mg de sildenafil.

Excipiente(s)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 7.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta orodispersable.

5. DATOS CLÍNICOS

5.1 Indicaciones terapéuticas

VIAGRA[®] ODT 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 VIAGRA[®] ODT sea efectivo, es necesaria la estimulación sexual.

5.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos

VIAGRA[®] ODT debe tomarse a necesidad, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. La dosis recomendada es de 50 mg tomados en ayunas ya que, si se toma con alimentos, se retarda la absorción del medicamento y se demora el efecto de la tableta orodispersable (ver sección 6.2). En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 100 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. Los pacientes que necesiten aumentar la dosis a 100 mg, pueden tomar dos tabletas orodispersables de 50 mg de manera secuencial. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se necesita tomar la dosis de 25 mg, se recomienda el uso de tabletas recubiertas de 25 mg.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Las dosis recomendadas descritas en “Uso en adultos” son aplicables a pacientes con insuficiencia renal leve a moderado (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.

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

VIAGRA[®] ODT 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 5.4), una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ver sección 5.5).

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfa bloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver secciones 5.4 y 5.5).

Forma de administración

Administración por vía oral.

Colocar la tableta orodispersable en la boca, sobre la lengua y dejar que se deshaga antes de tragarlo, con o sin agua. Debe tomarse inmediatamente después de sacarlo del blíster. Para pacientes que requieran una segunda tableta orodispersable de 50 mg para completar la dosis de 100 mg, la segunda tableta debe tomarse una vez que el primero se haya deshecho completamente.

Hay un retardo significativo en la absorción del medicamento cuando las tabletas orodispersables se toman junto con alimentos de alto contenido graso, en comparación con la toma del medicamento en ayunas (ver sección 6.2). Se recomienda tomar las tabletas orodispersables en ayunas. Las tabletas orodispersables pueden tomarse con o sin agua.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 7.1.

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (cGMP) (ver sección 6.1), sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los donantes de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

La coadministración de inhibidores de PDE5, incluido sildenafil, con estimuladores de guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que potencialmente puede provocar hipotensión sintomática (ver sección 5.5).

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

VIAGRA[®] ODT 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 5.4).

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 (presión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de apoplejía o infarto de miocardio y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos tales como *retinitis pigmentosa* (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de la fosfodiesterasa de la retina).

5.4 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 disfunción eréctil, el médico debería considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe algún riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la presión arterial (ver sección 6.1). Antes de prescribir 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.

VIAGRA[®] ODT potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver sección 5.3).

Durante la fase posterior a la comercialización, 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 VIAGRA[®] ODT. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, presentaban factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. 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 VIAGRA[®] ODT sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.

Priapismo

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis carvernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que tienen condiciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Se han reportado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil en experiencia post-comercialización. En caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podrían dar lugar a daños en los tejidos del pene y la pérdida permanente de la potencia.

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

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

Efectos sobre la visión

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 5.8). De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 5.8). Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar VIAGRA[®] ODT y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 5.3).

Uso concomitante con ritonavir

No se recomienda la administración conjunta de sildenafil con ritonavir (ver Sección 5.5).

Uso concomitante con alfa-bloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfa bloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla (ver sección 5.5). 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 alfa-bloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables antes de iniciar la administración de sildenafil. Se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver sección 5.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos 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 sólo tras la evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio.

Uso en mujeres

El uso de VIAGRA[®] ODT no está indicado en mujeres.

5.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil

Estudios in vitro

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

Estudios in vivo

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de eventos 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) en la C_{max} de sildenafil y del

1000% (11 veces) en la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente 200 ng/mL, en comparación con los aproximadamente 5 ng/mL cuando se administró 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 5.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafil debe exceder de 25 mg en dentro de las 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 (1200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C_{max} de sildenafil y aumento del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver Sección 5.2). Sería de esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) cuando se alcanzó un equilibrio estable (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la C_{max} , t_{max} , la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente vida media 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 jugo de toronja es un inhibidor débil del metabolismo de CYP3A4 localizado en la pared intestinal y puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/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 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, bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). En un estudio de voluntarios varones sanos, la coadministración del antagonista de endotelina, bosentán, (un inductor del CYP3A4 [moderado], CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado estable (125 mg dos veces por día) con sildenafil en estado estacionario (80 mg tres veces al día) resultó en 62.6% y 55.4% de disminución en el AUC y C_{max} de sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, tales como rifampicina, para causar una mayor disminución en las concentraciones plasmáticas 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

Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente $1 \mu M$, es poco probable que VIAGRA[®] ODT altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

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

Estudios in vivo

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/cGMP (ver sección 6.1), sildenafil demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y su administración concomitante con los donantes del óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas está contraindicada (ver sección 5.3).

Riociguat: Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor aditivo de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de PDE5 con riociguat. En estudios clínicos, se ha mostrado que riociguat aumenta los efectos hipotensivos de los inhibidores de PDE5. No hubo evidencia de ningún efecto clínico favorable por la combinación en la población estudiada. La administración concomitante con inhibidores de PDE5, incluido sildenafil, está contraindicada (ver sección 5.3).

La administración concomitante de sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil (ver secciones 5.2 y 5.4). En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en posición supina de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial de pie 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 han observado interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

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

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

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, bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino en pacientes hipertensos, la reducción adicional en la presión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la presión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales en la presión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 6.1).

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

En voluntarios varones sanos, sildenafil en el estado estacionario (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento del 49.8% en el AUC de bosentan y un aumento del 42% en la Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día)

5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de VIAGRA[®] ODT 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 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 6.1).

5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

En los estudios clínicos con sildenafil se notificaron mareos y trastornos visuales, por lo tanto, los pacientes deben ser conscientes de cómo reaccionan a VIAGRA[®] ODT, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

5.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de VIAGRA[®] ODT se basa en 9570 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, sofocos, alteración visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia posterior a la comercialización se han recogido cubriendo un período 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.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia (muy frecuentes $\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ 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 los de placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia post-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastorno del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Somnolencia, Hipoestesia	Accidente cerebrovascular, Ataque isquémico

				transitorio, Convulsiones*, Convulsiones recurrentes*, Síncope
Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores**, Trastornos visuales, Visión borrosa	Trastornos del lagrimeo***, Dolor ocular, Fotofobia, Fotopsia, Hiperemia ocular, Brillo visual, Conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, Oclusión vascular retiniana*, Hemorragia de retina, Retinopatía arteriosclerótica, Trastorno de la retina, Glaucoma, Defecto del campo visual, Diplopía, Agudeza visual reducida, Miopía, Astenopia, Flotadores vítreos, Trastorno del iris, Midriasis, Visión de halo, Edema ocular, Hinchazón de los ojos, Trastorno ocular, Hiperemia conjuntival, Irritación ocular, Sensación anormal en el ojo, Edema de párpados, Decoloración escleral.
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Taquicardia, Palpitaciones	Muerte cardíaca súbita*, Infarto de miocardio, Arritmia ventricular*, Fibrilación auricular, Angina inestable
Trastornos vasculares		Enrojecimiento, sofocos	Hipertensión, Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis, Congestión nasal	Opresión de la garganta, Edema nasal, Sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		Náusea, Dispepsia	Enfermedad de reflujo gastro- esofágico, Vómitos, Dolor	Hipoestesia oral

			abdominal superior, Boca seca	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			Sarpullido	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, Necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, Dolor en las extremidades	
Trastorno renal y urinario			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia del pene, Priapismo*, Hematospermia, Incremento de la erección
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor Torácico, Fatiga, Sensación de calor	Irritabilidad
Investigaciones			Aumento de la frecuencia cardíaca	

*Reportes sólo durante la vigilancia post-comercialización

**Distorsiones visuales de color: Cloropsia, Cromatopsia, Cianopsia, Eritropsia y Xantopsia

***Trastornos lagrimales: Ojo seco, Trastorno lagrimal y Aumento del lagrimeo.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/ beneficio del medicamento.

5.9 Sobredosis

En estudios realizados en voluntarios 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) fue incrementada.

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas estándares de apoyo según sea necesario. 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.

6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

6.1 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 guanilato ciclasa, que da lugar a un aumento de los niveles de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que produce una relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso del pene, permitiendo la afluencia de sangre.

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil actúa a nivel periférico sobre la erección. Sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta potentemente el efecto relajante del ON en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía ON/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto es necesario estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios *in vitro* han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5, implicada en el proceso de erección. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Tiene una selectividad 10 veces mayor por la PDE6, que participa en el mecanismo de foto transducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia clínica y seguridad

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar la ventana de tiempo durante la cual sildenafil podría producir una erección, después de la dosificación, en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio utilizando pletismografía peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, la mediana del tiempo hasta la aparición de los que obtuvieron erecciones con rigidez del 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (rango de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafil. En un estudio separado utilizando RigiScan, sildenafil aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación sexual a las 4-5 horas de ser administrado.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la presión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la presión arterial sistólica, en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafil, fue de 8,4 mmHg. El correspondiente cambio de la presión arterial diastólica en posición supina 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 severa de las arterias coronaria (CAD) (>70% estenosis de al menos una arteria coronaria), la presión arterial sistólica y diastólica media en reposo disminuyeron en un 7% y 6%, respectivamente, en comparación a los datos basales. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó un 9%. Sildenafil no presentó efectos sobre el rendimiento cardíaco, y no afectó al flujo sanguíneo en arterias coronarias estenosadas.

En un estudio de prueba de esfuerzo, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicamentos anti-anginosos regularmente (excepto nitratos). Los resultados demostraron que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el tiempo necesario para desencadenar la aparición de una angina con el uso de sildenafil en comparación con placebo.

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de foto transducción 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 la rejilla de Amsler, discriminación de los colores de un semáforo simulado, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del espermatozoides tras la administración oral de dosis únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos (ver sección 5.6).

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: ancianos (19,9%), pacientes con hipertensión (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), enfermedades cardíacas isquémicas (5,8%), hiperlipidemia (19,8%), lesión medular (0,6%), depresión (5,2%), resección transuretral de la próstata (3,7%), prostatectomía radical (3,3%). Los siguientes grupos, no estuvieron bien representados o se excluyeron de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía de pelvis, pacientes que han sido sometidos a radioterapia, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver sección 5.3).

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 la del 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%), ancianos (67%), diabetes mellitus (59%), enfermedad cardíaca isquémica (69%), hipertensión (68%), resección transuretral de la próstata (RTUP) (61%), prostatectomía radical (43%), lesión medular (83%), depresión (75%). La seguridad y eficacia de sildenafil se mantuvo en los estudios a largo plazo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar resultados en los estudios con VIAGRA[®] ODT en los diferentes grupos de población pediátrica para el tratamiento de la disfunción eréctil. Ver sección 5.2 para obtener información sobre el uso pediátrico.

6.2 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). 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 las tabletas recubiertas se toman con alimentos, la velocidad de absorción del sildenafil disminuye, con un retraso medio en la t_{max} de 60 minutos y una reducción media en la C_{max} del 29%.

En un estudio clínico con 36 varones sanos de 45 años de edad o más, se observó que las tabletas orodispersables de 50 mg administrados sin agua resultaban ser bioequivalentes a las tabletas recubiertas de 50 mg. En el mismo estudio, la AUC no mostró cambios, pero la media en la C_{max} fue 14 % menor cuando se administró 50 mg de tabletas orodispersables con agua en comparación con la tableta recubierta de 50 mg.

Cuando las tabletas orodispersables se toman acompañados de alimentos con alto contenido graso, se reduce la velocidad de absorción del sildenafil, hay un retraso en la mediana de T_{max} de unas 3,4 horas y se observa una reducción en la media de C_{max} y AUC de alrededor del 59% y 12%, respectivamente, en comparación con la toma de tabletas orodispersables realizada en ayunas (ver sección 5.2).

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 oral 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 máxima media de sildenafil de 18 ng/mL (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafil (100 mg como dosis única), se detectó menos del 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada, 90 minutos después de la dosificación.

Biotransformación

Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia *in vitro* por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.

Eliminación

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

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Personas de edad avanzada

Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido a la diferencia de edad que recae sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderado (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 al 126% y el 73% respectivamente, en comparación a voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la elevada variabilidad entre

personas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y C_{max} del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente en 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.

7. DATOS FARMACÉUTICOS

7.1 Lista de excipientes

Ludiflash, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Sílice coloidal hidrofóbica, Sucralosa, Laca de aluminio índigo carmín, Potenciador del dulzor, Compuesto natural especial, Sabor a limón, Estearato de magnesio.

7.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

7.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

7.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

7.5 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

Teléfono: +511-615-2100

Document Approval Record

Document Name: LLD_Sildenafil citrate_(Viagra)_ODT_UK_9Oct2015_v1_50mg

Document Title: Inclusion of CI and interaction with riociguat

Signed By:	Date(GMT)	Signing Capacity
Sanchez, Sandro Roman	03-Jun-2016 14:24:07	Final Approval