FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg:
Cada comprimido contiene 50 mg de sildenafilo (como citrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg:
Cada comprimido contiene 100 mg de sildenafilo (como citrato).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg: Comprimidos de forma elíptica y color azul.
Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg: Comprimidos de forma elíptica y color azul, grabados con "+" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres, que es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Para que Sildenafilo MABO-FARMA 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 tolerancia, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se toma Sildenafilo MABO-FARMA 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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática
Como el aclaramiento de sildenafilo 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 tolerancia, se puede incrementar la dosis a 50 mg y 100 mg.

Población pediárica
Sildenafilo no está indicado para su uso 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 sildenafilo 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, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafilo. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafilo a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

Forma de administración
Administración por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (ver sección 5.1), sildenafilo ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafilo con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafilo, con estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicado ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).

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

Sildenafilo está contraindicado en pacientes que han perdido la visión de 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).

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

La seguridad de sildenafilo no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Factores de riesgo cardiovascular

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

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

Se han notificado durante el seguimiento postcomercialización de acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en la asociación temporal con el uso de este medicamento. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovasculares anteriores. Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco después de la relación sexual y unos pocos sucedieron después del uso de este medicamentosin 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 sildenafilo, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma o leucemia).

En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafilo. En caso de una erección que se prolongue más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, podrían producirse daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia.

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

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

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

Efectos sobre la visión

Se han notificado casos de defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en asociación con la toma de sildenafilo y de otros inhibidores de PDE5 (ver sección 4.8). Debe advertirse a los pacientes que en el caso de un defecto visual repentino, dejen de tomar sildenafilo y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfabloqueantes

Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafilo 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 cuatro horas posteriores a la toma de sildenafilo. 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 sildenafilo. Por otro lado se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafilo a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.
Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafilo potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico *in vitro*. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafilo se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación del beneficio-riesgo.

Efectos sobre las hemorragias

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

Uso en mujeres

El uso de este medicamento no está indicado en mujeres.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sildenafilo

Estudios in vitro:
El metabolismo de sildenafilo está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafilo y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de este medicamento.

Estudios in vivo:

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

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafilo cuando se administró concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 (tales como ketocozanol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafilo se administra concomitantemente con los inhibidores de 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 sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la C_{max} de sildenafilo y del 1000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafilo. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafilo eran todavía de aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafilo. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafilo no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafilo con ritonavir (ver sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafilo debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día), con sildenafilo (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la C_{max} de sildenafilo y del 210% en la AUC de sildenafilo. Sildenafilo no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver sección 4.2). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafilo con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafilo (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre la AUC, la C_{max} el t_{max}, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafilo o de su metabolito principal en sangre.
Cimetidina (800 mg), es un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafilo cuando se administró simultáneamente con sildenafilo (50 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de sildenafilo.

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafilo cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafilo en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C max de sildenafilo, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de sildenafilo.

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

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

Efectos de sildenafilo sobre otros medicamentos

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

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

Estudios in vivo:
De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/CMPC (ver sección 5.1), sildenafilo potenció los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada (ver sección 4.3).

Riociguat
Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

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

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

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

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

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 sildenafilo, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafilo (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de

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

8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg.
Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafilo como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

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

En voluntarios varones sanos, la administración de sildenafilo en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de sildenafilo no está indicado en mujeres.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Tras la administración oral de sildenafilo no se observaron efectos adversos relevantes en los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos.

No hubo efectos sobre la movilidad ni la morfología de los espermatozoides de voluntarios sanos tras administrarles una sola dosis de 100 mg de sildenafilo por vía oral (ver sección 5.1)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad de sildenafilo se basa en 9.570 pacientes que recibieron el régimen posológico adecuado en 74 ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos entre los pacientes tratados con sildenafilo fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, náuseas, acaloramiento, alteraciones visuales, cianopsia, visión borrosa, congestión nasal, mareos y distorsión visual de los colores.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización se han recogido cubriendo un periodo estimado superior a 10 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado al titular de la autorización de comercialización e incluido en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable.

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

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 y < 1/100), raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

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

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

Tabla 1: Reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareo
Poco frecuentes	Somnolencia, hipoestesia
Raros	Accidente cerebrovascular, síncope
Muy raros	Ataque isquémico transitorio, convulsiones *, convulsiones recurrentes *
Trastornos oculares	
Frecuentes	Distorsión visual de los colores * *, deterioro visual, visión borrosa
Poco frecuentes	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis.
No conocidos	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) *, oclusión vascular retiniana* defectos del campo visual, 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 frecuentes	Vértigo, acúfenos
Raros	Sordera
Trastornos vasculares	

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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Frecuentes	
Raros	Rubefacción, acaloramiento
	Hipotensión, hipertensión
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	
Raros	Palpitaciones, taquicardia
	Infarto de miocardio, fibrilación auricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Arritmia ventricular*, angina inestable, muerte cardíaca súbita*
Frecuentes	
Poco frecuentes	
Raros	Congestión nasal
	Epistaxis, congestión sinusal
	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	
Poco frecuentes	
	Dispepsia, náuseas
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, boca seca, dolor en la zona superior del abdomen,
Raros	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	
Raros	
	Erupciones cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Poco frecuentes	
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Mialgia, dolor en una extremidad
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Hematuria
Raros	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Erección prolongada*, priapismo, hematospermia, hemorragia del pene
Poco frecuentes	
Raros	
Investigaciones	Dolor torácico, fatiga, sensación de calor
Poco frecuentes	Irritabilidad
	Frecuencia cardiaca aumentada

*****Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización
**Distorsión visual de los colores: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia y xantopsia
***Trastornos del lagrimeo: ojo seco, trastorno lagrimal, lagrimeo aumentado

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaRAM.es

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

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en disfunción eréctil. Código ATC G04B E03.

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Dos estudios clínicos fueron específicamente diseñados para evaluar la ventana durante la cual sildenafilo podría producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio utilizando plestismografia peneana (RigiScan) con pacientes en ayunas, el tiempo medio de inicio de una erección con rigidez superior al 60% (suficiente para el acto sexual) fue de 25 minutos (rango de 12-37 minutos) tras la administración de sildenafilo. En otro estudio utilizando también RigiScan, sildenafilo, a las 4-5 horas de ser administrado, aún fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación.

Sildenafilo causa una disminución leve y transitoria en la tensión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la tensión arterial sistólica, en posición supina, tras una dosis oral de 100 mg de sildenafilo, fue de 8,4 mmHg y de 5,5 mmHg en la tensión arterial diastólica. Estas disminuciones en la tensión arterial concuerdan con los efectos vasodilatadores de sildenafilo, probablemente debido al aumento de los niveles de GMPc en la musculatura lisa vascular. Dosis únicas orales de sildenafilo de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre ECG.

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis única de 100 mg de sildenafilo administrada por vía oral en 14 pacientes con enfermedad coronaria obstructiva grave (estenosis >70% de al menos una arteria coronaria), la presión arterial sistólica y diastólica media en reposo disminuyeron alrededor del 7% y 6% respectivamente, en comparación a los datos basales. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó un 9%. Sildenafilo no presentó efectos sobre el rendimiento cardíaco, y no afectó al flujo sanguíneo en arterias coronarias estenosadas.

Se demostró que no hubo diferencias clínicamente relevantes en el tiempo necesario para desencadenar la aparición de una angina con el uso de sildenafilo en comparación con placebo en un estudio de prueba de esfuerzo, doble ciego, controlado con placebo, con 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica que estaban tomando medicación antianginosa habitual (excepto nitratos).

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafilo no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que sildenafilo (dosis única 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores estimulados por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del esperma tras la administración oral de dosis únicas de 100 mg de sildenafilo en voluntarios sanos.

Información adicional sobre ensayos clínicos:
En los ensayos clínicos sildenafilo se administró a más de 8.000 pacientes en edades comprendidas entre los 19 y 87 años. Los siguientes grupos de pacientes estuvieron representados: 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 disfunción renal o hepática grave y pacientes con ciertos trastornos cardiovasculares (ver sección 4.3).

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

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

Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que informaron de mejoría con sildenafilo fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), 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 sildenafilo se mantuvo en los estudios a largo plazo.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sildenafilo en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Sildenafilo se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral de sildenafilo el AUC y C_{max} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg).

Cuando sildenafilo se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en la t_{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 sildenafilo es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de una dosis única de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de sildenafilo es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que sildenafilo (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre media de sildenafilo de 18 ng/ml (38nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

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

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

Eliminación:
El aclaramiento total de sildenafilo es de 4l 1/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafilo se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Personas de edad avanzada:
Sildenafilo mostró un aclaramiento reducido en voluntarios ancianos sanos (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafilo y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las

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

observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafilo libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión de las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal:
En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina=30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafilo después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y C_{max} medios del metabolito N-desmetilo aumentaron el 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 sildenafilo, 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, 200% y 200% respectivamente.

Insuficiencia hepática:
En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafilo se redujo, resultando en aumento del AUC (84%) y C_{max} (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelaron un riesgo especial para humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, de toxicidad de dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico, de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo comprimido:
Celulosa microcristalina
Fosfato cálcico dibásico
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico

Cubierta:
Alcohol polivinílico
Polietilenglicol 3350
Dioxido de titanio (E171)
Talco
Laca de aluminio índigo carmín

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

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

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de lámina aluminio/PVdC con alveolos de PVC+PVdC en envases de:
Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg: envases con 1, 2, 4 y 8 comprimidos.
Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg: envases con 4 y 8 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA. S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821-Coslada. Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72620
Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 72621

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

Sildenafilo MABO-FARMA 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Agosto de 2010
Sildenafilo MABO-FARMA 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

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