

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg. (**SILDENAFILO**)

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada lámina bucodispersable contiene **Sildenafil** citrato (equivalente a 50 mg de **Sildenafil**).

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

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Láminas de desintegración bucal **color azul opaco, forma rectangular, no pegajosas.**

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Levamis 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 Levamis sea efectivo es necesaria la estimulación sexual.

**4.2 Posología y forma de administración**

Posología

*Uso en adultos*

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

*Poblaciones especiales*

*Pacientes de edad avanzada*

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

*Insuficiencia renal*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

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. **Se deberá valorar el inicio del tratamiento con otras presentaciones de sildenafil a una dosis de 25 mg.**

***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. **Se deberá valorar el inicio del tratamiento con otras presentaciones de sildenafil a una dosis de 25 mg.**

***Población pediátrica***

Levamis no está indicado en menores de 18 años de edad.

***Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:***

A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con **sildenafil** no se aconseja (ver sección 4.4), una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 (ver sección 4.5). **Se deberá valorar el inicio del tratamiento con otras presentaciones de sildenafil a una dosis de 25 mg.**

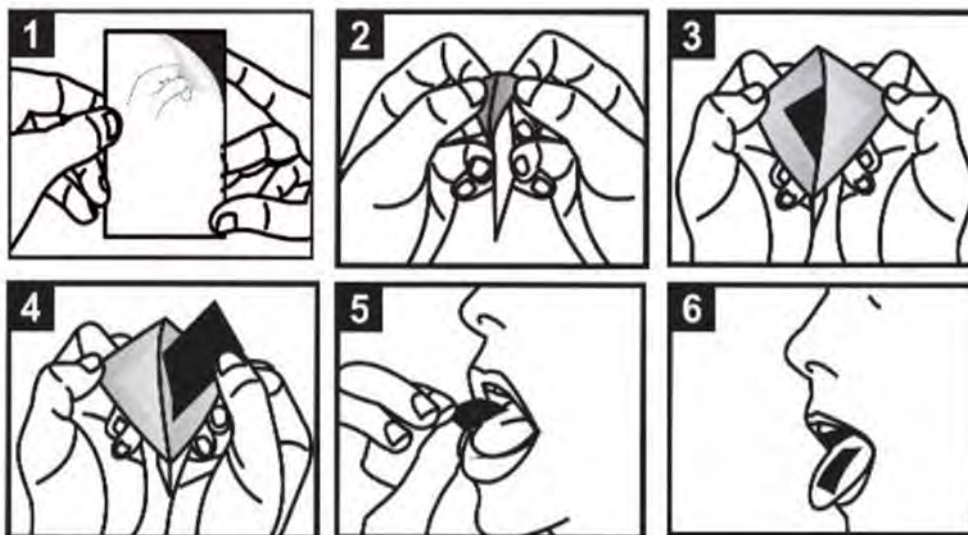
Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de **sildenafil**. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con **sildenafil** a una dosis de 25 mg (ver secciones 4.4 y 4.5).

**Forma de administración**

Administración por vía oral.

**Este medicamento está disponible en láminas orales de desintegración bucal (bucodispersables) de 50 mg. Si lo desea, este medicamento también se puede utilizar con agua.**

**La lámina bucodispersable está envasada en un sobre laminado de tres capas de aluminio. Se debe indicar a los pacientes que no retiren la película del sobre hasta el momento de la dosificación. El paquete de sobres debe ser retirado con las manos secas y se debe colocar la película en la lengua, donde se disolverá y se tragará con la saliva.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg****Instrucciones de uso****Importante: ¡No manipule la lámina de desintegración bucal con las manos mojadas!****Instrucciones de uso:**

**Paso 1. Sostenga el sobre con la parte posterior hacia usted. Localice la flecha en el costado, que está en la esquina superior izquierda del sobre y sosténgala con el costado hacia arriba. El sobre está parcialmente sellado en este lado con dos solapas expuestas.**

**Paso 2. Sostenga las dos solapas expuestas del sobre en la marca de la flecha. Con un suave movimiento de separación, comience a retirar ambas solapas del sobre en direcciones opuestas y separe así las dos capas del sobre.**

**Paso 3. Continúe con el movimiento de separación hasta que las dos capas del sobre estén casi separadas. La lámina de desintegración bucal es ahora es visible dentro del sobre. No es necesario separar por completo ambas capas del sobre para acceder a la lámina.**

**Paso 4, 5 y 6. Retire con cuidado la lámina del sobre y colóquela en la parte superior de la lengua. Ella misma se disolverá en segundos.**

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a 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), **sildenafil** ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de **sildenafil** con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo **sildenafil**, 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 medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo **sildenafil**, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo: pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave).

Levamis está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).

La seguridad de **sildenafil** no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos 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. **Sildenafil** tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 5.1). 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.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

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

**Priapismo**

Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo **sildenafil**, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con afecciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

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

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

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

**Efectos sobre la visión**

De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de **sildenafil** y de otros inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.8). De forma espontánea y 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 4.8). Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Levamis y consulten inmediatamente con un médico (ver sección 4.3).

**Uso concomitante con ritonavir**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**Uso concomitante con alfabloqueantes.

Se recomienda tener precaución cuando se administre **sildenafil** a pacientes en tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla (ver sección 4.5). Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de **sildenafil**. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar la administración de **sildenafil**. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con **sildenafil** a una dosis de 25 mg (ver sección 4.2). Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.

Efectos sobre las hemorragias

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 del beneficio-riesgo.

Uso en mujeres

El uso de Levamis no está indicado en mujeres.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Efectos de otros medicamentos sobre **sildenafil****Estudios in vitro*

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

*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 acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando **sildenafil** se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con **sildenafil** (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la Cmax de **sildenafil** y del 1.000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de **sildenafil**. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de **sildenafil** eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo **sildenafil**. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. **Sildenafil** no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del **sildenafil** con ritonavir (ver sección 4.4) y en ninguna circunstancia la dosis máxima de **sildenafil** debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1.200 mg tres veces al día), con **sildenafil** (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la Cmax de **sildenafil** y del 210% en la AUC de **sildenafil**. **Sildenafil** no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver sección 4.2). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se 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 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 el AUC, la Cmax, el tmax, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de **sildenafil** o de su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de **sildenafil** cuando se administró simultáneamente con **sildenafil** (50 mg) a voluntarios sanos.

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

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de **sildenafil** cuando se administró concomitantemente con inhibidores del

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). 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 **sildenafil** 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 **sildenafil**, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de **sildenafil**.

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

**Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos****Estudios in vitro**

**Sildenafil** es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC50 > 150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de **sildenafil**, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que Levamis 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/GMPc (ver sección 5.1), **sildenafil** demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada (ver sección 4.3).

**Riociguat**

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

La administración concomitante de **sildenafil** a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de **sildenafil** (ver secciones 4.2 y 4.4). En tres estudios específicos de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

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

No se 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, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró **sildenafil**, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando **sildenafil** (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 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 **sildenafil** como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1).

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

En voluntarios varones sanos, la administración de **sildenafil** 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 bocetan (125 mg dos veces al día).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg****4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

El uso de Levamis 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 5.1).

**4.7 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 saber cómo reaccionan a Levamis antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

**4.8 Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Levamis se basa en 9.570 pacientes de 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, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización se han recogido cubriendo un período 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.

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 muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

**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	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ y $<1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ y $<1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$ )
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos 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**, deterioro visual, visión borrosa	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, oclusión vascular retiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, 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 esclerótica.
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos	Sordera

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

Trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardiaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular*, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción, acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ y $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$ )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias			Frecuencia cardíaca 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 a notificar a través del sistema de notificación que se encuentra en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

#### **4.9 Sobredosis**

##### Síntomas

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).

##### Tratamiento

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

#### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos, fármacos utilizados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE03.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**Mecanismo de acción

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

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

**Sildenafil** es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. **Sildenafil** actúa a nivel periférico sobre la erección. **Sildenafil** no tiene un efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta potentemente el efecto relajante del ON en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía ON/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por **sildenafil** ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto es 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 que por la PDE6, que participa en el mecanismo de fototransducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, **sildenafil** es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Eficacia clínica y seguridad

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

**Sildenafil** 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 **sildenafil**, 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 **sildenafil**, probablemente debido al aumento en los niveles de GMPc en la musculatura lisa vascular. Dosis únicas orales de **sildenafil** de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis única de 100 mg de **sildenafil** administrada por vía oral en 14 pacientes con enfermedad coronaria 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%. **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 antianginosos 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 fototransducción de la retina. **Sildenafil** no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que **sildenafil** (dosis única, 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores de un semáforo simulado, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología de esperma tras la administración oral de dosis únicas de 100 mg de **sildenafil** en voluntarios sanos (ver sección 4.6).

*Información adicional sobre ensayos clínicos:*

En los ensayos clínicos **sildenafil** se administró a más de 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

(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 **sildenafil** fue baja y similar a placebo.

Considerando todos los estudios clínicos, la proporción de pacientes que informaron de mejoría con **sildenafil** fue la siguiente: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), 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.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas****Absorción**

**Sildenafil** se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (media de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral de **sildenafil** el AUC y Cmax aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg).

Cuando **sildenafil** se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en la tmax de 60 minutos y una reducción media en la Cmax del 29%.

**Distribución**

El volumen medio de distribución (Vd) en estado de equilibrio para **sildenafil** es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de una dosis única de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de **sildenafil** es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que **sildenafil** (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre media de **sildenafil** de 18 ng/ml (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**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 (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de **sildenafil** y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de **sildenafil** libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal:

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de **sildenafil** después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y Cmax medios del metabolito N-desmetilo aumentaron hasta el 126% y hasta 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 Cmax del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y Cmax para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200% y 79%, respectivamente.

Insuficiencia hepática:

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de **sildenafil** se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y Cmax (47%) en comparación con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
LEVAMIS LÁMINAS BUCODISPERSABLES 50 mg**

voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

**5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**

hipromelosa, propilenglicol, povidona, carbonato de sodio anhidro, polisorbato 80, alcohol polivinílico, sucralosa, Lauril sulfato de sodio, neotamo, Triacetina, saborizante, sabor frambuesa, aceite de menta parcialmente desmentolizado, colorante FD&C azul N°1, agua purificada.

**6.2 Incompatibilidades -**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

24 meses

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

**Almacenar a no más de 30°C, en lugar seco.**

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina litografiado, sellado, que contiene el folleto de información al paciente y sobre de papel trilaminado de PET/POLIÉSTER /ALU, impreso.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

INSTITUTO SANITAS S.A. – Avda. Américo Vespucio Nro. 01260- Quilicura, Santiago-Chile  
- Fabricado en India por Zim Laboratories Ltd.

**8. BIBLIOGRAFÍA**

- AHFS Drug Information 2013 págs. 1809-1810-1811-1812-1813-1814-1815-1816-1817-1818-1819-1820-1821-1822
- Vidal 2008, Le Dictionnaire págs. 2453- 2454 – 2455.