



**VIAGRA®**  
(Sildenafil)  
**Tabletas Recubiertas**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

VIAGRA® 50 mg Tabletas recubiertas  
VIAGRA® 100 mg Tabletas recubiertas

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta recubierta de VIAGRA 50 mg y 100 mg contiene:  
Citrato de Sildenafil, equivalente a 50 mg y 100 mg de sildenafil, respectivamente

### *Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1

## **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración oral

## **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Tableta recubierta

## **5. INDICACIONES Y USOS**

VIAGRA está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

## **6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

### **6.1 Información de Dosis**

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg, según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, VIAGRA se puede tomar en cualquier momento desde los 30 minutos a 4 horas antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima recomendada de dosificación es de una vez al día.

Basado en la eficacia y la tolerancia, la dosis podrá aumentarse hasta una dosis máxima recomendada de 100 mg o disminuir a 25 mg.

### **6.2 Uso con Alimentos**

VIAGRA puede tomarse con o sin alimentos.

### **6.3 Ajustes de dosis en situaciones específicas**

VIAGRA ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y su administración en pacientes que utilizan donadores de óxido nítrico como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, por tanto, está contraindicado [véase *Contraindicaciones (7.1)*, *Interacciones medicamentosas (10.1)* y *Farmacología Clínica (13.2)*]

Cuando VIAGRA es administrada conjuntamente con un alfa-bloqueador, los pacientes deben ser estables en la terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA y debe iniciarse con VIAGRA 25 mg [véase *Advertencias y Precauciones (8.5)*, *Interacciones medicamentosas (10.2)*, y *Farmacología Clínica (13.2)*].

### **6.4 Ajuste de la dosis debido a Interacciones medicamentosas**

## Ritonavir

La dosis recomendada para los pacientes tratados con ritonavir es de 25 mg antes de la actividad sexual y la dosis máxima recomendada es de 25 mg en un periodo de 48 horas, debido a que en la administración concomitante los niveles de sildenafil en sangre aumentan en 11 veces [véase *Advertencias y Precauciones (8.6)*, *Interacciones medicamentosas (10.4)*, y *Farmacología Clínica (13.3)*]

## Inhibidores CYP3A4

Considere una dosis inicial de 25 mg en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, o saquinavir) o eritromicina. Los datos clínicos han demostrado que la administración conjunta de saquinavir o eritromicina aumenta los niveles plasmáticos de sildenafil en aproximadamente 3 veces [véase *Interacciones medicamentosas (10.4)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

### **6.5 Ajuste de dosis en poblaciones especiales**

Considere una dosis inicial de 25 mg en pacientes > 65 años, pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis), y pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto), ya que la administración de VIAGRA en estos pacientes dio lugar a niveles plasmáticos más altos de sildenafil [véase *Uso en poblaciones específicas (11.4, 11.5, 11.6)* y *Farmacología Clínica (13.3)*].

## **7. CONTRAINDICACIONES**

### **7.1 Nitratos**

De acuerdo a sus conocidos efectos sobre la vía de óxido nítrico/cGMP [véase *Farmacología Clínica (13.1, 13.2)*], VIAGRA ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, y su administración a los pacientes que están usando donadores de óxido nítrico, tales como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier de sus formas ya sea de manera regular y/o de manera intermitente, por lo tanto, está contraindicado.

Después de que los pacientes han tomado VIAGRA, se desconoce si los nitratos, en caso de ser necesarios, pueden administrarse de forma segura. Aunque los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas después de la dosis son mucho más bajos que en la concentración pico, no se sabe si los nitratos pueden ser co-administrados con seguridad en este punto [véase *Dosis y Administración (6.3)*, *Interacciones medicamentosas (10.1)*, y *Farmacología Clínica (13.2)*].

### **7.2 Reacciones de hipersensibilidad**

VIAGRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sildenafil, como lo contiene VIAGRA y REVATIO, o a cualquier componente de la tableta. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y urticaria [véase *Reacciones Adversas (9.1)*]

### **7.3 Estimuladores Concomitantes de la Guanilato Ciclasa (GC)**

No se utilice VIAGRA en pacientes bajo tratamiento con un estimulador de la GC, como riociguat. Los inhibidores de la PDE5, incluyendo el VIAGRA, pueden potenciar los efectos hipotensores de los estimuladores de la GC.

## **8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **8.1 Cardiovascular**

Hay un potencial riesgo cardíaco durante la actividad sexual en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Por lo tanto, los tratamientos para la disfunción eréctil, incluyendo VIAGRA, no deben utilizarse en hombres para quienes la actividad sexual es desaconsejable debido a su estado cardiovascular subyacente. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las posibles causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una evaluación médica completa.

VIAGRA tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dieron lugar a una disminución transitoria en la

presión arterial en posición supina en voluntarios sanos (disminución media máxima de 8,4/5,5 mmHg), [véase *Farmacología Clínica (13.2)*]. Mientras que esto normalmente espera ser de poca importancia en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir VIAGRA, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual.

Usar con precaución en pacientes con las siguientes condiciones subyacentes que pueden ser especialmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores, incluyendo VIAGRA - aquellos con obstrucción de flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica, estenosis sub-aórtica hipertrófica idiopática) y las personas con discapacidad grave de control autónomo de la presión arterial.

No hay datos clínicos sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en los siguientes grupos; Si está prescrito, esto debe hacerse con precaución.

- Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses;
- Los pacientes con hipotensión de reposo (presión arterial < 90/50 mmHg) o hipertensión (presión arterial > 170/110 mmHg);
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria causando angina inestable;

## **8.2 Erección prolongada y priapismo**

Se ha reportado con poca frecuencia una erección prolongada de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) desde la aprobación de comercialización de VIAGRA. En el caso de una erección que persiste por más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podrían causar daños en los tejidos del pene y la pérdida permanente de la potencia.

VIAGRA debe utilizarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con antecedentes que puedan predisponer al priapismo (tales como anemia de células falciforme, mieloma múltiple, o leucemia). Sin embargo, no hay datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en pacientes con anemia de células falciformes o anemias relacionadas.

## **8.3. Efectos en la Vista**

Los médicos deben asesorar a los pacientes en dejar de usar todos los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo VIAGRA y buscar atención médica en caso de una pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. Este evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una enfermedad poco frecuente y una causa de la disminución de la visión incluyendo la pérdida permanente de la visión, que se ha notificado en raras ocasiones después de la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de PDE5. Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIANA es 2.5 a 11.8 casos por 100.000 en varones de  $\geq 50$  de edad. Un estudio observacional de casos cruzados evaluó el riesgo de NOIANA cuando el uso del inhibidor de PDE5, como clase, ocurrió inmediatamente antes del inicio de NOIANA (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso del inhibidor PDE5 en un periodo de tiempo anterior. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NOIANA, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC 95%: 1.06, 4.34). Un estudio similar informó un resultado consistente, con una estimación de riesgo 2.27 (IC 95%: 0.99, 5.20). Otros factores de riesgo para NOIANA, como la presencia de disco óptico "lleno", pueden haber contribuido a la aparición de NOIANA en estos estudios.

Ni los raros informes posteriores a la comercialización, ni la asociación del uso de inhibidores de PDE5 y NOIANA en los estudios observacionales, corroboran una relación causal entre el uso de inhibidores de PDE5 y NOIANA [véase *Reacciones Adversas (9.2)*].

Los médicos deben considerar si sus pacientes con factores de riesgo subyacentes de NOIANA pueden verse afectados negativamente por el uso de inhibidores de PDE5. Las personas que ya han experimentado NOIANA tienen un mayor riesgo de recurrencia de NOIANA. Por lo tanto, los inhibidores de PDE5, incluyendo VIAGRA, deben utilizarse con precaución en estos pacientes y sólo deben ser usados cuando los beneficios esperados superen el riesgo. Los individuos con disco óptico "lleno" también son considerados de

riesgo mayor de desarrollar NOIANA en comparación con la población general, sin embargo, la evidencia es insuficiente para apoyar el estudio de usuarios potenciales de inhibidores de PDE5, incluido el VIAGRA, para esta condición poco común.

No existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en pacientes con retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina); en el caso de ser indicado, debe ser administrado con precaución.

#### **8.4 Pérdida de la audición**

Los médicos deben asesorar a los pacientes en dejar de tomar los inhibidores de PDE5, incluyendo VIAGRA y buscar atención médica inmediata en caso de disminución repentina o pérdida de audición. Estos eventos, que pueden estar acompañados por tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de PDE5, incluyendo VIAGRA. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [véase *Reacciones Adversas (9.1, 9.2)*].

#### **8.5 Hipotensión cuando es co-administrado con alfa-bloqueadores o antihipertensivos**

##### Alfa-bloqueadores

Se recomienda tener precaución cuando inhibidores PDE5 se co-administran con alfa-bloqueadores. Los inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y agentes alfa-bloqueadores adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. Cuando los vasodilatadores se utilizan en combinación, puede ocurrir un efecto aditivo en la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede disminuir la presión arterial significativamente [véase *Interacciones Medicamentosas (10.2)* y *Farmacología Clínica (13.2)*] que conduce a hipotensión sintomática (por ejemplo, mareos, desvanecimientos, desmayos).

Se debe considerar lo siguiente:

- Los pacientes que demuestran inestabilidad hemodinámica en la terapia sólo con alfa-bloqueantes corren un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5. Los pacientes deben ser estables en tratamiento con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de PDE5.
- En aquellos pacientes que son estables en tratamiento con alfa-bloqueadores, se debe iniciar con inhibidores de la PDE5 a partir de la dosis más baja [véase *Dosis y Administración (6.3)*].
- En aquellos pacientes que ya toman una dosis optimizada de un inhibidor de la PDE5, se debe iniciar con alfa-bloqueadores a partir de la dosis más baja. El incremento progresivo de la dosis de alfa-bloqueadores puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial cuando se toma un inhibidor de la PDE5.
- La seguridad del uso combinado de inhibidores de PDE5 y alfa-bloqueadores puede verse afectados por otras variables, incluyendo la depleción del volumen intravascular y otros fármacos antihipertensivos.

##### Antihipertensivos

VIAGRA tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas y puede aumentar el efecto hipotensor de otros medicamentos antihipertensivos.

En un estudio sobre las interacciones farmacológicas por separado, cuando amlodipino, 5 mg o 10 mg, y VIAGRA 100 mg se administraron por vía oral de forma concomitante a los pacientes hipertensos, se observó una reducción media adicional de la presión arterial sistólica de 8 mmHg y diastólica de 7 mmHg [véase *Interacciones medicamentosas (10.3)* y *Farmacología Clínica (13.2)*].

#### **8.6 Reacciones adversas con el uso concomitante de Ritonavir**

La administración concomitante de los inhibidores de la proteasa ritonavir aumenta de forma considerable las concentraciones séricas de sildenafil (aumento 11 veces el ABC). Si VIAGRA es recetado en pacientes que toman ritonavir, se debe tener precaución. Los datos de los sujetos expuestos a altos niveles sistémicos de

sildenafil son limitados. Disminución de la presión arterial, síncope y erección prolongada se registraron en algunos voluntarios sanos expuestos a altas dosis de sildenafil (200 - 800 mg). Para disminuir la probabilidad de eventos adversos en pacientes que toman ritonavir, se recomienda una disminución en la dosis de sildenafil [véase *Dosis y Administración* (6.4), *Interacciones medicamentosas* (10.4), *Farmacología Clínica* (13.3)].

### **8.7 Combinación con otros inhibidores de PDE5 u otros terapéuticos para la Disfunción eréctil**

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la combinación de VIAGRA con otros inhibidores PDE5, incluyendo REVATIO u otro tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contiene sildenafil u otro tratamiento para la disfunción eréctil. Tales combinaciones pueden reducir aún más la presión arterial. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

### **8.8 Efectos en el sangrado**

Ha habido informes post-comercialización de eventos de sangrado en pacientes que han tomado VIAGRA. Una relación causal entre VIAGRA y estos eventos no ha sido establecida. En los seres humanos, VIAGRA no tiene efecto sobre el tiempo de sangrado cuando se toma solo o con aspirina. Sin embargo, los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). Además, la combinación de heparina y VIAGRA tenía un efecto aditivo en el tiempo de sangrado en el conejo anestesiado, pero esta interacción no ha sido estudiada en seres humanos.

La seguridad de VIAGRA es desconocida en pacientes con trastornos de la coagulación y en pacientes con úlcera péptica activa.

### **8.9 Asesoramiento a los pacientes sobre las enfermedades de transmisión sexual**

El uso de VIAGRA no ofrece ninguna protección contra enfermedades de transmisión sexual. Pueden considerarse asesoramiento a los pacientes sobre las medidas de protección necesarias para la protección contra enfermedades de transmisión sexual, incluido el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

## **9. REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del inserto:

- Cardiovascular [véase *Advertencias y Precauciones* (8.1)]
- Erección prolongada y priapismo [véase *Advertencias y Precauciones* (8.2)]
- Efectos en la vista [véase *Advertencias y Precauciones* (8.3)]
- Pérdida de la audición [véase *Advertencias y Precauciones* (8.4)]
- La hipotensión cuando es co-administrado con alfa -bloqueantes o Antihipertensivos [véase *Advertencias y Precauciones* (8.5)]
- Las reacciones adversas con el uso concomitante de Ritonavir [véase *Advertencias y Precauciones* (8.6)]
- La combinación con otros inhibidores de la PDE5 u Otros terapéuticos para la disfunción eréctil [véase *Advertencias y Precauciones* (8.7)]
- Efectos sobre el sangrado [véase *Advertencias y Precauciones* (8.8)]
- Aconsejar a los pacientes sobre las enfermedades de transmisión sexual [véase *Advertencias y Precauciones* (8.9)]

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos ( $\geq 2\%$ ) son dolor de cabeza, enrojecimiento facial, dispepsia, visión anormal, congestión nasal, dolor de espalda, mialgia, náuseas, mareos y sarpullido.

### **9.1 Experiencia de Ensayos Clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, la tasa de reacciones adversas observada en los ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la tasa de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar la tasa observada en la práctica clínica.

VIAGRA fue administrado a más de 3700 pacientes (edad 19-87 años) durante ensayos clínicos previos a la

comercialización en todo el mundo. Más de 550 pacientes fueron tratados durante más de un año.

En estudios clínicos placebo-controlado, la tasa de discontinuación debido a eventos adversos de VIAGRA (2,5%) no fue significativamente diferente del placebo (2,3%).

En los estudios de dosis fijas, la incidencia de algunas reacciones adversas aumentó con la dosis. La naturaleza de los eventos adversos en los estudios de dosis flexible, que reflejan el régimen de dosificación recomendado, fue similar a la de los estudios de dosis fija. A dosis superiores a la gama de dosis recomendada, las reacciones adversas fueron similares a los detallados en la Tabla 1 a continuación, pero generalmente son más frecuentes.

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VIAGRA y más frecuentes que con placebo de dosis fija de Estudios en fase II/III.**

Reacciones adversas	25 mg (n=312)	50 mg (n=511)	100 mg (n=506)	Placebo (n=607)
Dolor de cabeza	16%	21%	28%	7%
Rubor	10%	19%	18%	2%
Dispepsia	3%	9%	17%	2%
Visión anormal <sup>†</sup>	1%	2%	11%	1%
Congestión nasal	4%	4%	9%	2%
Dolor de espalda	3%	4%	4%	2%
Mialgia	2%	2%	4%	1%
Nausea	2%	3%	3%	1%
Mareo	3%	4%	3%	2%
Erupción	1%	2%	3%	1%

<sup>†</sup>Visión anormal: De leve a moderada en severidad y transitoria, predominantemente percepción anormal del color en la visión, pero también con mayor sensibilidad a la luz o visión borrosa.

Cuando VIAGRA fue tomado por recomendación (en base a como era necesario) en ensayos clínicos de dosis flexible controlada con placebo de dos a veintiséis semanas de duración, los pacientes tomaron VIAGRA al menos una vez por semana, y se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

**Tabla 2. Eventos adversos reportados por  $\geq 2\%$  de pacientes tratados con VIAGRA y más frecuente que con placebo de dosis flexible en Estudios de fase II/III**

Eventos adversos	VIAGRA N = 734	PLACEBO N = 725
Dolor de cabeza	16%	4%
Rubor	10%	1%
Dispepsia	7%	2%
Congestión nasal	4%	2%
Visión anormal <sup>†</sup>	3%	0%
Dolor de espalda	2%	2%
Mareo	2%	1%
Erupción	2%	1%

<sup>†</sup> Visión anormal: Leves y transitorios, predominantemente percepción anormal del color en la visión, pero también mayor sensibilidad a la luz o visión borrosa. En estos estudios, sólo un paciente lo abandono debido a visión anormal.

Los siguientes eventos ocurrieron en  $< 2\%$  de los pacientes en ensayos clínicos controlados; una relación causal con VIAGRA es incierta. Eventos reportados incluyen aquellos con una relación plausible al consumo de drogas; se omiten los eventos menores y los informes son demasiado imprecisos para ser significativos:

**En todo el cuerpo:** edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor en el pecho, lesión accidental.

**Cardiovascular:** angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitación, hipotensión, hipotensión postural, isquemia del miocardio, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca,

electrocardiograma anormal, miocardiopatía.

**Digestivas:** vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad de la boca, pruebas de función hepática anormal, hemorragia rectal, gingivitis.

**Hemático y linfático:** anemia y leucopenia.

**Metabólicos y nutricionales:** sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucemiante, hipernatremia.

**Musculoesqueléticos:** artritis, artrosis, mialgia, ruptura de tendón, tenosinovitis, dolor de huesos, miastenia, sinovitis.

**Nervioso:** ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, disminución de reflejos, hipoestesia.

**Vías respiratorias:** asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento del esputo, aumento de la tos.

**Piel y apéndices:** urticaria, herpes simple, prurito, sudoración, úlceras de piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

**Órganos de los sentidos:** disminución o pérdida repentina de la audición, midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, ojos secos.

**Urogenital:** cistitis, nocturia, frecuencia urinaria, aumento de las mamas, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

Los análisis de la base de datos de seguridad de ensayos clínicos controlados no mostraron ninguna diferencia evidente en las reacciones adversas en los pacientes que toman VIAGRA con y sin medicación antihipertensiva. Este análisis se realizó de forma retrospectiva, y no fue diseñado para detectar una diferencia de pre-específica en las reacciones adversas.

## 9.2 Experiencia post-marketing:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de VIAGRA. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Estos eventos han sido seleccionados para su inclusión, ya sea debido a su gravedad, frecuencia de presentación de informes, la falta de una clara relación de causalidad alternativa, o una combinación de estos factores.

### Cardiovasculares y cerebrovasculares

Los eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión, hemorragias subaracnoidea e intracerebral, y hemorragia pulmonar se han reportado después de la comercialización en asociación temporal con el uso de VIAGRA. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovascular pre-existente. Se informó que muchos de estos eventos ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual, y unos pocos se informaron que se produjeron poco después de la utilización de VIAGRA sin actividad sexual. Otros informaron que se produjeron horas a días después del uso de VIAGRA y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionadas con VIAGRA, la actividad sexual, o la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, o una combinación de estos factores, o a otros factores [véase *Advertencias y Precauciones (8.1)*].

**Hemático y linfático:** Crisis vaso-oclusiva: En un pequeño estudio, prematuramente terminado el estudio de REVATIO (sildenafil) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria a la enfermedad de células falciformes, las crisis vaso-oclusivas que requieren hospitalización fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron sildenafil que en los asignados al azar para el placebo. La relevancia clínica de este hallazgo a los hombres tratados con VIAGRA para la disfunción eréctil no se conoce.

**Nervioso:** convulsiones, convulsiones recurrentes, ansiedad, y amnesia global transitoria.

**Respiratorio:** epistaxis.

**Sentidos especiales:**

**Audición:** Se han reportado casos de disminución repentina o pérdida de audición posteriores a la comercialización o en asociación temporal con el uso de inhibidores de PDE5, incluyendo VIAGRA. En algunos de los casos, se informaron de condiciones médicas y otros factores que pueden también haber desempeñado un papel en los eventos adversos otológicos. En muchos casos, la información de seguimiento médico fue limitada. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de VIAGRA, a factores de riesgo subyacentes del paciente por la pérdida de la audición, o una combinación de estos factores, o a otros factores [véase *Advertencias y Precauciones (8.4)*].

**Ocular:** diplopía, pérdida temporal de la visión/disminución de la visión, enrojecimiento ocular o apariencia sanguinolenta, ardor ocular, inflamación/presión ocular, aumento de la presión intraocular, edema retiniano, enfermedad vascular o sangrado en la retina y desprendimiento en la tracción vítrea.

Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una de las causas de la disminución de la visión, incluyendo la pérdida permanente de la visión, se ha informado en raras ocasiones después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo el VIAGRA. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo anatómicos o vasculares para desarrollar NOIANA, incluyendo, pero no necesariamente limitada a: bajo índice del disco ("disco lleno"), de más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria arterial, hiperlipidemia y tabaquismo [véase *Advertencias y Precauciones (8.3)*].

**Urogenital:** erección prolongada, priapismo [véase *Advertencias y Precauciones (8.2)*] y hematuria.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 10.1 Nitratos

La administración de VIAGRA con donadores de óxido nítrico tales como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquiera de sus formas está contraindicada. De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/GMPc, VIAGRA ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos [véase *Dosis y Administración (6.3)*, *Contraindicaciones (7.1)*, *Farmacología Clínica (13.2)*].

### 10.2 Alfa-bloqueadores

Tenga precaución al administrar alfa bloqueadores con VIAGRA debido a los posibles efectos aditivos de hipotensión en sangre. Cuando VIAGRA es co-administrado con un alfa-bloqueante, los pacientes deben ser estables con alfa bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA y debe iniciarse con la dosis más baja de VIAGRA [véase *Dosis y Administración (6.3)*, *Advertencias y Precauciones (8.5)*, *Farmacología Clínica (13.2)*].

### 10.3 Amlodipino

Cuando VIAGRA 100 mg se administra conjuntamente con amlodipino (5 mg o 10 mg) en pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la presión arterial en posición supina fue de 8 mmHg de presión sistólica y 7 mmHg de presión diastólica [véase *Advertencias y Precauciones (8.5)*, *Farmacología Clínica (13.2)*].

### 10.4 Ritonavir y otros Inhibidores del CYP3A4

La administración conjunta de ritonavir, un inhibidor CYP3A4 potente, aumenta en gran medida la exposición sistémica de sildenafil (aumento 11 veces en ABC). Por ello se recomienda no sobrepasar la dosis máxima única de 25 mg de VIAGRA en un período de 48 horas [véase *Dosis y Administración (6.4)*, *Advertencias y Precauciones (8.6)*, *Farmacología Clínica (13.3)*].

La administración concomitante de eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 160 % y 182 % en la  $C_{max}$  de sildenafil y ABC, respectivamente. La administración conjunta de saquinavir, un inhibidor potente de CYP3A4, resultó en un aumento de 140% y 210% de la  $C_{max}$  de sildenafil y ABC, respectivamente. Podría esperarse que los inhibidores potentes de CYP3A4 como ketoconazol o itraconazol tengan mayores efectos que los observados con saquinavir. Una dosis inicial de 25 mg de VIAGRA debe ser considerado en pacientes que toman eritromicina o inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como saquinavir,



ketoconazol, itraconazol) [véase *Dosis y Administración* (6.4), *Farmacología Clínica* (13.3)].

### **10.5 Alcohol**

En un estudio de interacción fármaco-fármaco con 50 mg de sildenafil administrado con alcohol 0,5 g/kg se logró un nivel máximo de alcohol en sangre de 0,08%, el sildenafil no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos [véase *Farmacología Clínica* (13.2)].

## **11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **11.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgo

VIAGRA no está indicado para uso en mujeres.

No hay datos con el uso de VIAGRA en mujeres embarazadas para informar cualquier riesgo asociado con el fármaco como resultado de desarrollo adverso. Los estudios de reproducción en animales realizados con sildenafil no mostraron resultados de desarrollo adverso cuando se administró durante la organogénesis en ratas y conejos en dosis orales de hasta 16 y 32 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 100 mg/día en una base de mg/m<sup>2</sup> (*ver Datos*).

#### Datos

##### *Datos en animales*

No se ha observado evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos que recibieron dosis orales de hasta 200 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan, respectivamente, alrededor de unos 16 y 32 veces la DMRH sobre una base de mg/m<sup>2</sup> en un paciente de 50 kg. En un estudio del desarrollo pre y postnatal en ratas no se observaron efectos adversos a dosis de 30 mg/kg/día durante 36 días, aproximadamente 2 veces la DMRH en mg/m<sup>2</sup> en un paciente de 50 kg.

### **11.2 Lactancia**

#### Resumen de Riesgo

VIAGRA no está indicado para su uso en mujeres.

Los datos limitados indican que el sildenafil y su metabolito activo están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos en el niño lactante ni sobre la producción de leche.

### **11.3 Uso Pediátrico**

VIAGRA no está indicado para uso en pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no ha sido establecido en pacientes pediátricos.

### **11.4 Uso geriátrico**

En voluntarios ancianos sanos (65 años o más) se mostró un aclaramiento reducido de sildenafil resultando en aproximadamente 84% y 107% de valores de ABC más altos en plasma de sildenafil y su metabolito activo N-desmetil, respectivamente, en comparación con los valores observados en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años) [véase *Farmacología Clínica* (13.3)]. Debido a la diferencia de edades en la unión de proteínas plasmáticas, el correspondiente incremento en la ABC de sildenafil libre (no vinculado) y de su metabolito activo N-desmetil fue de 45% y 57%, respectivamente [véase *Farmacología Clínica* (13.3)].

Del número total de sujetos en estudios clínicos de VIAGRA, 18% eran de 65 años de edad y mayores, mientras que el 2% eran de 75 años de edad y mayores. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de edad ( $\geq$  65 años de edad) y más jóvenes ( $<$  65 años de edad).

Sin embargo, ya que los niveles plasmáticos más altos pueden aumentar la incidencia de reacciones adversas, una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en sujetos mayores de edad debido a la mayor exposición sistémica [véase *Dosis y Administración* (6.5)].

### **11.5 Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve (CLcr = 50-80 ml/min) y moderada (CLcr = 30-49 ml/min). En voluntarios con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en una mayor exposición plasmática de sildenafil (~ 2 veces), aproximadamente el doble de C<sub>max</sub> y ABC. Una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en pacientes con insuficiencia renal grave [véase *Dosis y Administración* (6.5) y *Farmacología Clínica* (13.3)].

### 11.6 Insuficiencia hepática

En voluntarios con insuficiencia hepática (Child- Pugh Clase A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en una mayor exposición plasmática de sildenafil (47% para C<sub>max</sub> y el 85% para ABC). La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh Clase C) no ha sido estudiada. Una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática [véase *Dosis y Administración* (6.5) y *Farmacología Clínica* (13.3)].

### 12. SOBREDOSIS

En estudios con voluntarios sanos de dosis únicas de hasta 800 mg, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas, pero las tasas de incidencia y severidad se incrementaron.

En caso de sobredosis, deben adoptarse una medida estándar de apoyo según sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere la remoción, como sildenafil se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no es eliminado en la orina.

## 13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 13.1 Mecanismo de acción

El mecanismo fisiológico de erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico luego activa la enzima guanilato ciclasa, lo que resulta en mayores niveles de guanosín monofosfato cíclico (cGMP), produciendo una relajación muscular suave en los cuerpos cavernosos, permitiendo la afluencia de sangre.

El sildenafil aumenta el efecto del óxido nítrico (NO) por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso. El sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado. Cuando la estimulación sexual causa liberación local de NO, la inhibición de PDE5 por sildenafil causa incremento en los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso, resultando en la relajación muscular suave y la afluencia de sangre a los cuerpos cavernosos. Sildenafil a dosis recomendadas no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

#### *Características vinculantes*

Estudios *in vitro* han demostrado que sildenafil es selectivo para PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10-veces para PDE6, >80-veces para PDE1, >700-veces para PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11). Sildenafil es aproximadamente 4 000-veces más selectividad para PDE5 frente a PDE3. PDE3 participa en el control de la contractilidad cardíaca. Sildenafil es sólo 10 veces tan potente para la PDE5 en comparación con PDE6, una enzima que se encuentra en la retina que participa en la vía de la foto-transducción de la retina. Esta selectividad inferior se piensa que es la base de anomalías relacionadas con el color de la visión [véase *Farmacología Clínica* (13.2)].

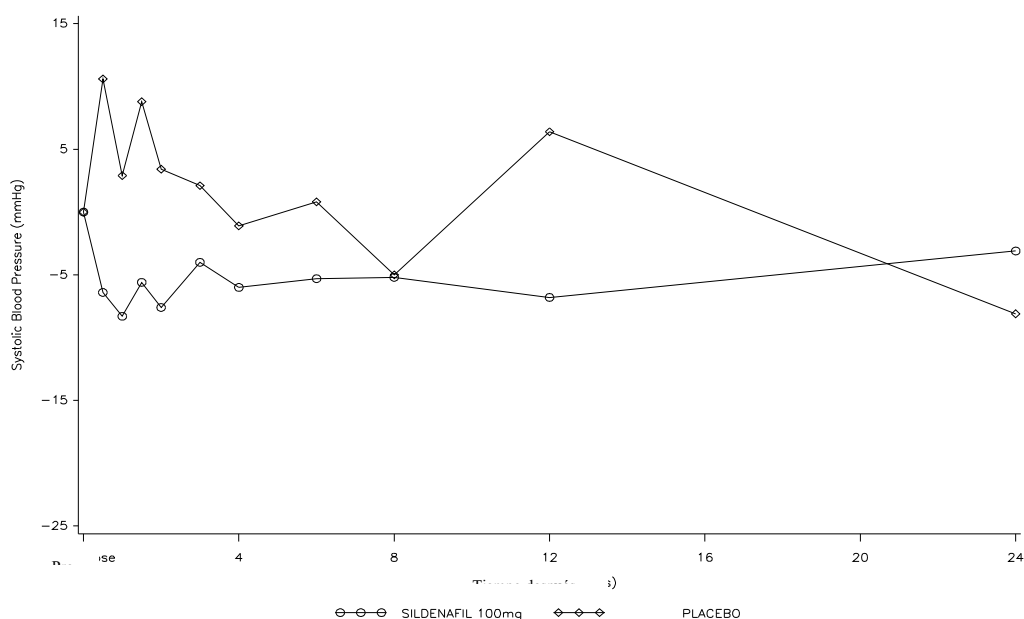
Además de encontrarse en el músculo liso del cuerpo cavernoso, la PDE5 se encuentra también en concentraciones inferiores en otros tejidos incluyendo plaquetas, músculo liso vascular y visceral y músculo esquelético, cerebro, corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, testículo y la vesícula seminal. La inhibición de PDE5 por sildenafil en algunos de estos tejidos puede ser la base para el aumento de la actividad de antiagregante plaquetario del óxido nítrico observado *in vitro*, una inhibición de la formación del trombo plaquetario *in vivo* y dilatación venosa-arterial periférica *in vivo*.

### 13.2 Farmacodinamia

**Efectos del VIAGRA en Respuesta Eréctil:** En ocho estudios cruzados doble ciego placebo controlados en voluntarios con disfunción eréctil orgánica o psicógena, la estimulación sexual resultó en mejores erecciones,

evaluadas por una medición objetiva de dureza y duración de erecciones (RigiScan®), después de la administración de VIAGRA comparada con placebo. Muchos estudios evaluaron la eficacia de VIAGRA aproximadamente en 60 minutos posterior a la dosis. La respuesta eréctil, evaluada por RigiScan®, generalmente aumento con el aumento de la dosis y la concentración plasmática de sildenafil. El tiempo en curso del efecto fue examinado en un estudio, mostrando un efecto de 4 horas, pero la respuesta fue disminuida en comparación con 2 horas.

**Efectos de VIAGRA en la Presión Arterial:** Dosis orales únicas de sildenafil (100 mg) administradas a voluntarios sanos produjeron disminución en la presión arterial de reposo (disminución de la presión arterial media máxima sistólica/diastólica de 8.3/5.3 mmHg). La disminución de la presión arterial de reposo fue más notable aproximadamente 1 a 2 horas después de la dosis, y no fue diferente que el placebo a las 8 horas. Se observaron efectos similares sobre la presión arterial con 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA, por lo tanto, los efectos no están relacionados con los niveles de dosis o niveles plasmáticos dentro de este intervalo de dosificación. Efectos mayores se registraron entre los pacientes que recibieron nitratos concomitantes [véase *Contraindicaciones (7.1)*]



**Figura 1: Cambio promedio de la Presión arterial sistólica basal en reposo, en voluntarios sanos.**

**Efectos de VIAGRA en la Presión Arterial Cuando se Administra Nitroglicerina Posteriormente:** Basado en el perfil farmacocinético de una sola dosis oral de 100 mg administrada a voluntarios normales sanos, los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas después de la dosis son de, aproximadamente, 2 ng/mL (en comparación con niveles plasmáticos pico de, aproximadamente, 440 ng/mL). En los siguientes pacientes: edad >65 años, deterioro hepático (p. ej., cirrosis), deterioro renal severo (p. ej., depuración de creatinina <30 mL/min), y consumo concomitante de eritromicina o inhibidores potentes del CYP3A4, se determinó que los niveles plasmáticos de sildenafil 24 horas después de la dosis eran entre 3 y 8 veces mayores que los observados en voluntarios sanos. Si bien los niveles plasmáticos de sildenafil 24 horas después de la dosis son mucho más bajos que en la concentración pico, se desconoce si pueden coadministrarse nitratos en forma segura en este momento [véase *Contraindicaciones (7.1)*].

**Efectos de VIAGRA en la Presión Arterial Cuando se Coadministra con Alfabloqueadores:** Se llevaron a cabo tres estudios cruzados de dos vías, a doble ciego, controlados con placebo y aleatorizados, a fin de evaluar la interacción entre el VIAGRA y la doxazosina, un agente bloqueador alfa-adrenérgico.

*Estudio 1: VIAGRA con Doxazosina*

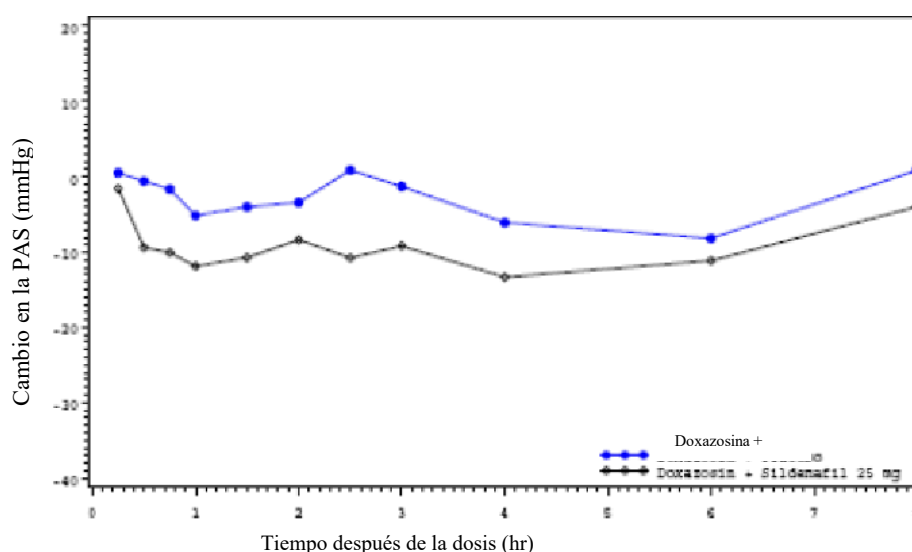
En el primer estudio, se administró una sola dosis oral de VIAGRA 100 mg o placebo equivalente en un diseño cruzado de 2 períodos a 4 hombres sanos en términos generales con hiperplasia prostática benigna (HPB). Luego de 14 dosis diarias consecutivas de doxazosina, se administró VIAGRA 100 mg o placebo equivalente en forma simultánea con la doxazosina. Luego de una revisión de los datos de estos primeros 4 pacientes (los detalles se brindan a continuación), la dosis de VIAGRA se redujo a 25 mg. Luego, 17

pacientes fueron tratados con VIAGRA 25 mg o placebo equivalente en combinación con doxazosina 4 mg (15 pacientes) o doxazosina 8 mg (2 pacientes). La edad media de los pacientes fue de 66,5 años.

De los 17 pacientes que recibieron VIAGRA 25 mg y placebo equivalente, las medias de la disminución máxima con sustracción de placebo en relación con el período basal (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Media de la disminución máxima con sustracción de placebo en la presión arterial sistólica (mm Hg)	VIAGRA 25 mg
Posición supina	7,4 (-0.9,15.7)
De pie	6,0 (-0.8, 12.8)

Los perfiles medios del cambio con respecto al período basal en la presión arterial sistólica de pie en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con VIAGRA 25 mg o placebo equivalente se presentan en la Figura 2.



**Figura 2: Cambio Medio en la Presión Arterial Sistólica de Pie con Respecto al Período Basal**

La presión arterial se midió inmediatamente antes de la dosis y a los 15, 30 y 45 minutos, así como a las 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6 y 8 horas luego de la administración de VIAGRA o placebo equivalente. Los valores atípicos se definieron como aquellos pacientes con una presión arterial sistólica de pie <85 mm Hg, o con una disminución con respecto al período basal en la presión arterial sistólica de pie >30 mm Hg en uno o más momentos. No hubo pacientes tratados con VIAGRA 25 mg que hayan tenido presión arterial sistólica (PAS) <85 mm Hg de pie. Hubo tres pacientes con una disminución en la presión arterial (PA) sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg luego de la administración de VIAGRA 25 mg, un paciente con una disminución en la PA sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg después de la administración de placebo y dos pacientes con una disminución en la PA sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg luego de la administración de VIAGRA y placebo. No se informaron eventos adversos severos potencialmente relacionados con efectos en la presión arterial en este grupo.

De los cuatro pacientes que recibieron VIAGRA 100 mg en la primera parte de este estudio, se informó un evento adverso severo relacionado con efectos en la presión arterial en un paciente (hipotensión postural que comenzó 35 minutos luego de la dosificación de VIAGRA y cuyos síntomas continuaron durante 8 horas), y se informaron eventos adversos leves potencialmente relacionados con efectos en la presión arterial en otros dos pacientes (mareos, dolor de cabeza y fatiga 1 hora luego de la dosificación y mareos, aturdimiento y náuseas 4 horas después de la dosificación). No hubo informes de síncope entre los pacientes. Para estos cuatro pacientes, la media de las disminuciones máximas en relación con el período basal con sustracción de placebo en la presión arterial sistólica en posición supina y de pie fueron 14,8 mmHg y 21,5 mmHg, respectivamente. Dos de estos pacientes tuvieron una PAS de pie <85 mmHg. Ambos pacientes presentaron desviaciones con respecto al protocolo, uno debido a una PAS de pie baja en el período basal y el otro debido a hipotensión ortostática basal.

### Estudio 2: VIAGRA con Doxazosina

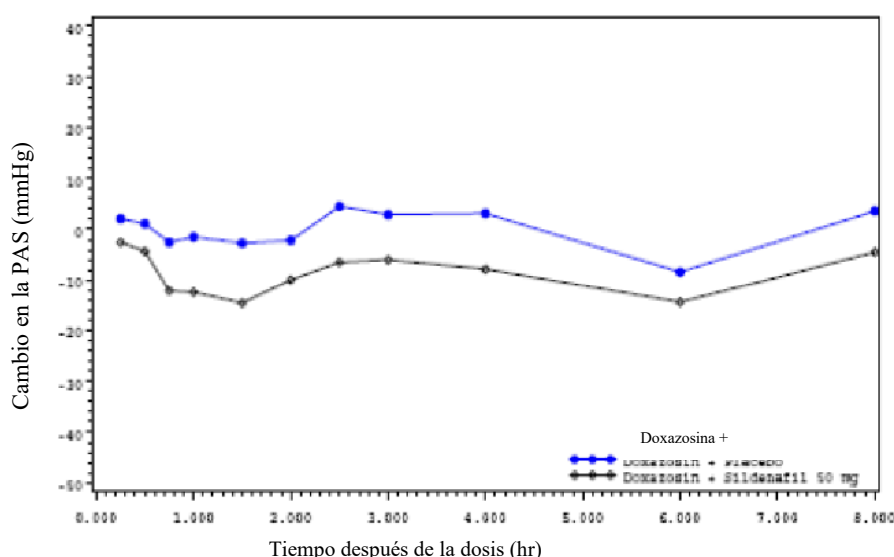
En el segundo estudio, se administró una sola dosis oral de VIAGRA 50 mg o placebo equivalente en un diseño cruzado de 2 períodos a 20 hombres sanos en términos generales con HPB. Luego de, al menos, 14 días consecutivos de doxazosina, se administró VIAGRA 50 mg o placebo equivalente en forma simultánea con doxazosina 4 mg (17 pacientes) o con doxazosina 8 mg (3 pacientes). La edad media de los pacientes en este estudio fue de 63,9 años.

Veinte pacientes recibieron VIAGRA 50 mg, pero solamente 19 pacientes recibieron placebo equivalente. Un paciente abandonó el estudio en forma prematura debido a un evento adverso de hipotensión luego de la dosificación de VIAGRA 50 mg. Este paciente había estado tomando minoxidilo, un potente vasodilatador, durante el estudio.

De los 19 pacientes que recibieron tanto VIAGRA como placebo equivalente, las medias de la disminución máxima con sustracción de placebo en relación con el período basal (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Media de la disminución máxima con sustracción de placebo en la presión arterial sistólica (mm Hg)	VIAGRA 50 mg (IC del 95%)
Posición supina	9,08 (5,48; 12,68)
De pie	11,62 (7,34; 15,90)

Los perfiles medios del cambio con respecto al período basal en la presión arterial sistólica de pie en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con VIAGRA 50 mg o placebo equivalente se presentan en la Figura 3.



**Figura 3: Cambio Medio en la Presión Arterial Sistólica de Pie con Respecto al Período Basal**

Se midió la presión arterial después de la administración de VIAGRA a las mismas horas que se especificaron para el primer estudio de doxazosina. Hubo dos pacientes que tuvieron una PAS de pie <85 mmHg. En estos dos pacientes, se informó hipotensión como evento adverso moderadamente severo que comenzó, aproximadamente, 1 hora después de la administración de VIAGRA 50 mg y se resolvió después de, aproximadamente, 7,5 horas. Hubo un paciente con una disminución con respecto al período basal en la PA sistólica de pie >30 mmHg luego de la administración de VIAGRA 50 mg, y un paciente con una disminución con respecto al período basal en la PA sistólica de pie >30 mmHg después de la administración de VIAGRA 50 mg y placebo. No se informaron eventos adversos severos potencialmente relacionados con la presión arterial ni episodios de síncope en este estudio.

### Estudio 3: VIAGRA con Doxazosina

En el tercer estudio, se administró una sola dosis oral de VIAGRA 100 mg o placebo equivalente en un diseño cruzado de 3 períodos a 20 hombres sanos en términos generales con HPB. En el período de dosis 1, los pacientes recibieron doxazosina abierta y una sola dosis de VIAGRA 50 mg en forma simultánea, luego de, al menos, 14 días consecutivos de doxazosina. Si un paciente no completaba satisfactoriamente este

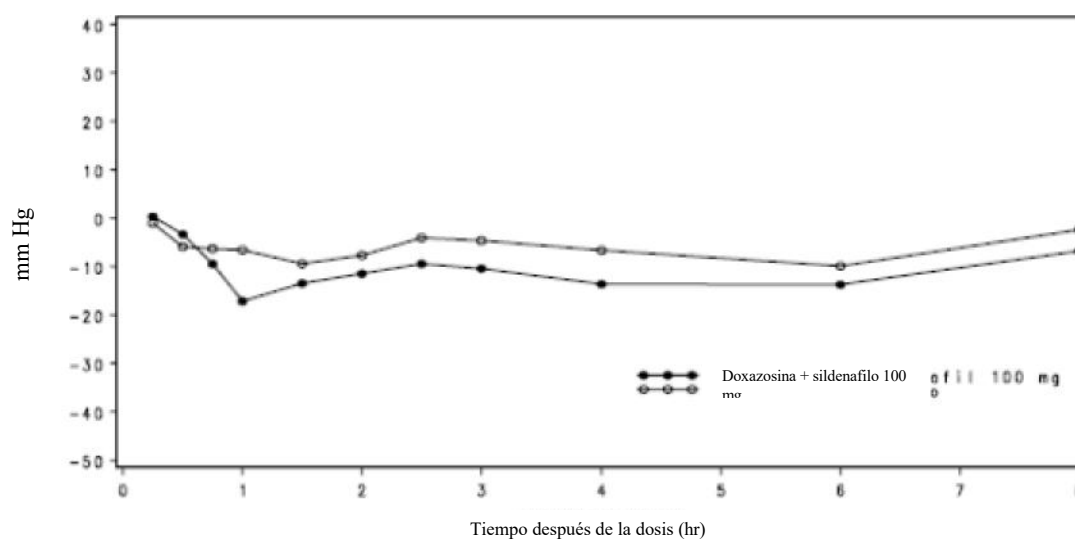
primer período de dosificación, se discontinuaba su participación en el estudio. A los pacientes que completaron satisfactoriamente el estudio anterior de interacción con doxazosina (utilizando VIAGRA 50 mg), incluyendo los eventos adversos hemodinámicos no significativos, se les permitió omitir el período de dosis 1. El tratamiento con doxazosina continuó durante, al menos, 7 días después del período de dosis 1. Luego, se administró VIAGRA 100 mg o placebo equivalente en forma simultánea con doxazosina 4 mg (14 pacientes) o con doxazosina 8 mg (6 pacientes) de la manera estándar para un estudio cruzado. La edad media de los pacientes en este estudio fue de 66,4 años.

Veinticinco pacientes fueron sometidos a los procedimientos de selección. Se discontinuó la participación de dos pacientes después del período 1 del estudio: uno no cumplió con los requisitos de selección antes de la administración de la dosis y el otro experimentó hipotensión sintomática como evento adverso moderadamente severo 30 minutos luego de la dosificación abierta de VIAGRA 50 mg. De los veinte pacientes que fueron asignados al tratamiento finalmente, un total de 13 pacientes completaron satisfactoriamente el período de dosis 1 y siete habían completado satisfactoriamente el estudio de doxazosina anterior (utilizando VIAGRA 50 mg).

Para los 20 pacientes que recibieron VIAGRA 100 mg y placebo equivalente, las medias de la disminución máxima con sustracción de placebo en relación con el período basal (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Media de la disminución máxima con sustracción de placebo en la presión arterial sistólica (mm Hg)	VIAGRA 100 mg
Posición supina	7.9 (4,6; 11,1)
De pie	4.3 (-1,8; 10,3)

Los perfiles medios del cambio con respecto al período basal en la presión arterial sistólica de pie en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con VIAGRA 100 mg o placebo equivalente se presentan en la Figura 4.



**Figura 4: Cambio Medio en la Presión Arterial Sistólica de Pie con Respecto al Período Basal**

Se midió la presión arterial después de la administración de VIAGRA a las mismas horas que se especificaron para los estudios de doxazosina anteriores. Hubo tres pacientes que tuvieron una PAS de pie <85 mm Hg. Los tres tomaban VIAGRA 100 mg y los tres informaron eventos adversos leves al momento de reducción en la PAS de pie, incluidas vasodilatación y aturdimiento. Hubo cuatro pacientes con una disminución en la PA sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg luego de la administración de VIAGRA 100 mg, un paciente con una disminución en la PA sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg después de la administración de placebo y un paciente con una disminución en la PA sistólica de pie con respecto al período basal >30 mm Hg luego de la administración de VIAGRA y placebo. Si bien no se informaron eventos adversos severos potencialmente relacionados con la presión arterial en este estudio, un paciente informó vasodilatación moderada luego de recibir VIAGRA 50 mg y 100 mg. No se informaron episodios de síncope en este estudio.

**Efecto de VIAGRA en la Presión Arterial Cuando se Coadministra con Antihipertensivos:** Cuando se coadministró VIAGRA 100 mg por vía oral con amlodipino 5 mg o 10 mg por vía oral a pacientes hipertensos, la media de la reducción adicional en la presión arterial en posición supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

**Efecto de VIAGRA en la Presión Arterial Cuando se Coadministra con Alcohol:** VIAGRA (50 mg) no potenció el efecto hipotensivo del alcohol (0,5 g/kg) en los voluntarios sanos con una media de nivel máximo de alcohol en sangre del 0,08%. La disminución máxima observada en la presión arterial sistólica fue de -18,5 mmHg cuando se coadministró sildenafil con alcohol, en comparación con -17,4 mmHg cuando se administró alcohol solo. La disminución máxima observada en la presión arterial diastólica fue de -17,2 mmHg cuando se coadministró sildenafil con alcohol, en comparación con -11,1 mmHg cuando se administró alcohol solo. No hubo informes de mareos posturales ni hipotensión ortostática. La dosis máxima recomendada de 100 mg de sildenafil no se evaluó en este estudio [véase *Interacciones Medicamentosas (10.5)*].

**Efectos de VIAGRA en los Parámetros Cardíacos:** Las dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg no produjeron cambios clínicamente relevantes en el ECG de voluntarios normales de sexo masculino.

Hay estudios que han arrojado datos relevantes acerca de los efectos de VIAGRA en el gasto cardíaco. En un estudio piloto abierto, no controlado de pequeña escala, ocho pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable fueron sometidos a cateterismo de Swan-Ganz. Se administró una dosis total de 40 mg de sildenafil mediante cuatro infusiones intravenosas.

Los resultados de este estudio piloto se presentan en la Tabla 3: la media de la presión arterial sistólica y diastólica en reposo disminuyó un 7% y un 10% en comparación con los valores basales en estos pacientes. Los valores medios en reposo de la presión auricular derecha (RAP), la presión de la arteria pulmonar (PAP), la presión arterial pulmonar ocluida (PAPO) y el gasto cardíaco disminuyeron un 28%, 28%, 20% y 7%, respectivamente. A pesar de que este nivel de dosis total produjo concentraciones plasmáticas de sildenafil que fueron, aproximadamente, entre 2 y 5 veces más altas que la media de las concentraciones plasmáticas máximas después de una sola dosis oral de 100 mg en voluntarios sanos de sexo masculino, la respuesta hemodinámica se preservó en estos pacientes.

**Tabla 3. Datos Hemodinámicos en Pacientes con Enfermedad Cardíaca Isquémica Estable Después de la Administración Intravenosa de 40 mg de Sildenafil**

Medias ± SD	En reposo				Después de 4 minutos de ejercicio			
	N	Período basal (B2)	n	Sildenafil (D1)	n	Valor Basal		Sildenafil
PAPO (mmHg)	8	8,1 ± 5,1	8	6,5 ± 4,3	8	36,0 ± 13,7	8	27,8 ± 15,3
PAP media (mmHg)	8	16,7 ± 4	8	12,1 ± 3,9	8	39,4 ± 12,9	8	31,7 ± 13,2
RAP media (mmHg)	7	5,7 ± 3,7	8	4,1 ± 3,7	-	-	-	-
SAP sistólica (mmHg)	8	150,4 ± 12,4	8	140,6 ± 16,5	8	199,5 ± 37,4	8	187,8 ± 30,0
SAP diastólica (mmHg)	8	73,6 ± 7,8	8	65,9 ± 10	8	84,6 ± 9,7	8	79,5 ± 9,4
Gasto cardíaco (L/min.)	8	5,6 ± 0,9	8	5,2 ± 1,1	8	11,5 ± 2,4	8	10,2 ± 3,5
Ritmo cardíaco (lpm)	8	67 ± 11,1	8	66,9 ± 12	8	101,9 ± 11,6	8	99,0 ± 20,4

En un estudio a doble ciego, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina de pecho crónica estable limitada por el ejercicio que no recibían nitratos orales en forma crónica fueron aleatorizados para recibir una dosis única de placebo o VIAGRA 100 mg 1 hora antes de hacer una prueba de ejercicio. El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido hasta la angina de pecho limitante en la cohorte evaluable. Los tiempos medios (ajustados en relación con el valor basal) transcurrido hasta la aparición de la angina de pecho limitante fue de 423,6 y 403,7 segundos para el sildenafil (N=70) y el placebo, respectivamente. Estos resultados demostraron que el efecto de VIAGRA en el criterio de valoración primario fue estadísticamente no inferior al del placebo.

**Efectos de VIAGRA en la Visión:** Con dosis orales únicas de 100 mg y 200 mg, se detectó un deterioro transitorio relacionado con la dosis en la discriminación de colores utilizando la prueba de 100 tonos de Farnsworth-Munsell, y el efecto máximo se notó cerca del momento de los niveles plasmáticos pico. Este hallazgo es coherente con la inhibición del PDE6, que participa en la fototransducción en la retina. Los pacientes del estudio informaron este hallazgo como una dificultad para discriminar entre los colores azul y verde. Una evaluación de la función visual realizada a dosis de hasta el doble de la dosis máxima

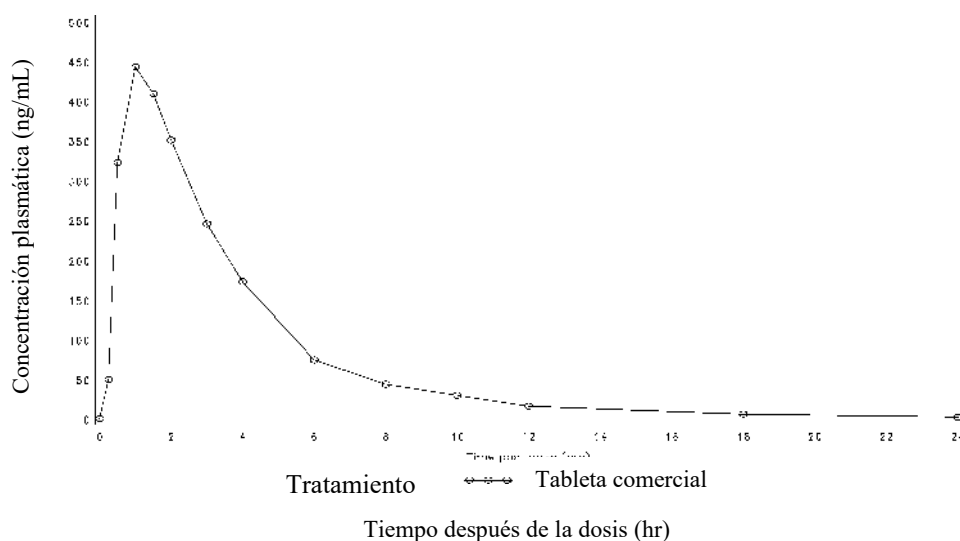
recomendada no reveló efectos de VIAGRA en la agudeza visual, la presión intraocular ni la pupilometría.

**Efectos de VIAGRA en los Espermatozoides:** No hubo efectos en la motilidad ni la morfología de los espermatozoides luego de dosis orales únicas de 100 mg de VIAGRA en voluntarios sanos.

### 13.3 Farmacocinética

VIAGRA se absorbe rápidamente luego de la administración por vía oral, con una biodisponibilidad media absoluta del 41% (rango 25-63%). La farmacocinética del sildenafil es proporcional a la dosis en todo el rango de dosis recomendado. El medicamento se elimina predominantemente a través del metabolismo hepático (principalmente el CYP3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares a las del medicamento primario, sildenafil. Tanto el sildenafil como el metabolito tienen vidas medias terminales de, aproximadamente, 4 horas.

Las concentraciones plasmáticas medias del sildenafil después de la administración de una sola dosis oral de 100 mg a voluntarios sanos de sexo masculino se presentan a continuación:



**Figura 5: Concentraciones Plasmáticas Medias de Sildenafil en Voluntarios Sanos de Sexo Masculino.**

**Absorción y Distribución:** VIAGRA se absorbe en forma rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan en el plazo de entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) de la dosificación oral en estado de ayunas. Cuando VIAGRA se administra con comidas ricas en grasas, se reduce la velocidad de absorción, con un retraso medio en el  $T_{máx.}$  de 60 minutos y una reducción media en la  $C_{máx.}$  del 29%. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio ( $V_{ss}$ ) para sildenafil es de 105 L, lo que indica la distribución dentro de los tejidos. Tanto el sildenafil como su principal metabolito circulante, N-desmetil, tienen un grado de unión a proteínas plasmáticas de, aproximadamente, el 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales del medicamento.

En función de las mediciones del contenido de sildenafil en el semen de voluntarios sanos 90 minutos luego de la dosificación, menos del 0,001% de la dosis administrada podría aparecer en el semen de los pacientes.

**Metabolismo y Eliminación:** El sildenafil se depura de forma predominante mediante las isoenzimas microsomales hepáticas del CYP3A4 (vía principal) y el CYP2C9 (vía menor). El principal metabolito circulante es el resultado de la N-desmetilación del sildenafil y es, a su vez, metabolizado. Este metabolito tiene un perfil de selectividad de fosfodiesterasas (PDE) similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* para el PDE5 de, aproximadamente, el 50% de la del medicamento primario. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son, aproximadamente, el 40% de las observadas para el sildenafil, por lo que el metabolito representa, aproximadamente, el 20% de los efectos farmacológicos del sildenafil.

Luego de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta como metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en la orina



(aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada). Se observaron valores similares para los parámetros farmacocinéticos en voluntarios normales y en la población de pacientes, utilizando un enfoque farmacocinético poblacional.

#### Farmacocinética en Poblaciones Especiales

**Geriatría:** Los voluntarios ancianos sanos (de 65 años o mayores) tuvieron una reducción en la depuración de sildenafil, lo que provocó un aumento de, aproximadamente, el 84% al 107% del área bajo la curva (ABC) plasmática para el sildenafil y su metabolito N-desmetil activo, respectivamente, en comparación con lo observado en voluntarios sanos más jóvenes (de entre 18 y 45 años). Debido a las diferencias etarias en la unión a proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente en el ABC del sildenafil libre (no unido) y su metabolito N-desmetil activo fueron del 45% y el 57%, respectivamente, [véase *Dosis y Administración (6.5)* y *Uso en Poblaciones Específicas (11.4)*].

**Insuficiencia Renal:** En voluntarios con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] = 50-80 mL/min) y moderada (CLcr = 30-49 mL/min), la farmacocinética de una sola dosis oral de VIAGRA (50 mg) no se vio alterada. En voluntarios con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min), la depuración de sildenafil se vio reducida, lo que provocó la duplicación, aproximadamente, del ABC y la C<sub>máx.</sub> en comparación con voluntarios con edades equivalentes sin insuficiencia renal [véase *Dosis y Administración (6.5)* y *Uso en Poblaciones Específicas (11.5)*].

Además, los valores del ABC y la C<sub>máx.</sub> del metabolito N-desmetil aumentaron significativamente en un 200% y un 79%, respectivamente, en los pacientes con deterioro renal severo, en comparación con los pacientes con función renal normal.

**Insuficiencia hepática:** En voluntarios con insuficiencia hepática (Clases A y B de Child-Pugh), la depuración de sildenafil se vio reducida, lo cual provocó aumentos del ABC (85%) y la C<sub>máx.</sub> (47%) en comparación con voluntarios de edades equivalentes sin insuficiencia hepática. No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con función hepática con deterioro severo (Clase C de Child-Pugh) [véase *Dosis y Administración (6.5)* y *Uso en Poblaciones Específicas (11.6)*].

Por lo tanto, la edad >65, el deterioro hepático y el deterioro renal severo están asociados con un aumento en los niveles plasmáticos de sildenafil. Debe considerarse una dosis oral inicial de 25 mg en estos pacientes [véase *Dosis y Administración (6.5)*].

#### Estudios de Interacciones Medicamentosas

##### **Efecto de Otros Medicamentos Sobre VIAGRA**

El metabolismo del sildenafil es mediado principalmente por el CYP3A4 (vía principal) y el CYP2C9 (vía menor). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas podrían reducir la depuración del sildenafil y los inductores de esas isoenzimas podrían aumentar la depuración del sildenafil. El uso concomitante de eritromicina o de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., saquinavir, ketoconazol, itraconazol), así como el inhibidor no específico del CYP, la cimetidina, está asociado con un aumento en los niveles plasmáticos de sildenafil [véase *Dosis y Administración (6.4)*].

##### **Estudios *In Vivo*:**

La cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del CYP, provocó un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se lo coadministró con VIAGRA (50 mg) a voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de VIAGRA 100 mg con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, en estado de equilibrio (500 mg dos veces al día durante 5 días), se produjo un aumento del 160% en la C<sub>máx.</sub> de sildenafil y un aumento del 182% en el ABC de sildenafil. Además, en un estudio realizado en voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, que también es un inhibidor del CYP3A4, en estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) provocó un aumento del 140% en la C<sub>máx.</sub> de sildenafil y un aumento del 210% en el ABC de sildenafil. VIAGRA no tuvo efecto en la farmacocinética del saquinavir. Podría esperarse que un inhibidor del CYP3A4 más potente, como el ketoconazol o el itraconazol, tenga un efecto mucho mayor que el observado con saquinavir. Los datos de farmacocinética de la población de pacientes en ensayos clínicos

también indicaron una reducción en la depuración de sildenafil cuando se coadministró con inhibidores del CYP3A4 (como el ketoconazol, la eritromicina o la cimetidina) [véase *Dosis y Administración (6.4)* e *Interacciones Medicamentosas (10.4)*].

En otro estudio realizado en voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración del inhibidor de la proteasa del VIH, el ritonavir, que también es un inhibidor muy potente del citocromo P450, en estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) provocó un aumento del 300% (4 veces el valor normal) en la  $C_{m\acute{a}x}$  de sildenafil y un aumento del 1000% (11 veces el valor normal) en el ABC en plasma de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil seguían siendo, aproximadamente, 200 ng/mL, en comparación con aproximadamente 5 ng/mL cuando se administra sildenafil solo. Esto es coherente con el marcado efecto del ritonavir en un amplio rango de sustratos del P450. VIAGRA no tuvo efecto en la farmacocinética del ritonavir [véase *Dosis y Administración (6.4)* e *Interacciones Medicamentosas (10.4)*].

Si bien no se han estudiado las interacciones entre otros inhibidores de la proteasa y el sildenafil, se espera que su uso concomitante aumente los niveles de sildenafil.

En un estudio con voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración de sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) con el antagonista de receptores de endotelina, bosentán, (un inductor moderado del CYP3A4, el CYP2C9 y, posiblemente, del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) provocó una disminución del 63% en el ABC de sildenafil y una disminución del 55% en la  $C_{m\acute{a}x}$  de sildenafil. Se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, provoque disminuciones aún mayores en los niveles plasmáticos de sildenafil.

Las dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de VIAGRA.

En voluntarios sanos de sexo masculino no se evidenció un efecto clínicamente importante de la azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) en la exposición sistémica del sildenafil ni de su principal metabolito circulante.

Los datos de farmacocinética de pacientes en ensayos clínicos no mostraron efecto en la farmacocinética del sildenafil por parte de los inhibidores del CYP2C9 (como la tolbutamida o la warfarina), los inhibidores del CYP2D6 (como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o los antidepresivos tricíclicos), las tiazidas y diuréticos relacionados, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ni los bloqueadores de los canales de calcio. El ABC del metabolito activo, sildenafil N-desmetil, aumentó en un 62% con diuréticos de asa y ahorradores de potasio, y en un 102% con betabloqueadores no específicos. No se espera que estos efectos en el metabolito resulten clínicamente significativos.

## **Efecto de VIAGRA Sobre Otros Medicamentos**

### **Estudios *In Vitro*:**

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del CYP (concentración inhibitoria del 50% [IC50] >150  $\mu$ M). Dada las concentraciones plasmáticas pico de sildenafil de, aproximadamente, 1  $\mu$ M después de las dosis recomendadas, es poco probable que VIAGRA altere la depuración de sustratos de estas isoenzimas.

### **Estudios *In Vivo*:**

No se mostraron interacciones importantes con la tolbutamida (250 mg) ni la warfarina (40 mg), dos medicamentos que son metabolizados por el CYP2C9.

En un estudio con voluntarios sanos de sexo masculino, el sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética en estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH saquinavir y ritonavir, que son sustratos del CYP3A4.

VIAGRA (50 mg) no potenció el aumento en el sangrado provocado por la aspirina (150 mg).

Sildenafil en estado de equilibrio, a una dosis no aprobada para el tratamiento de la disfunción eréctil (80 mg tres veces al día) provocó un aumento del 50% en el ABC y del 42% en la  $C_{m\acute{a}x}$  del bosentán (125 mg dos veces al día).

## 14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

Sildenafil no fue carcinogénico cuando se administró a ratas durante 24 meses con una dosis que resultó en una exposición sistémica total (ABC) para el sildenafil no unido y su principal metabolito de 20 y 38 veces, para ratas macho y hembra, respectivamente, las exposiciones observadas en hombres que recibieron la dosis máxima humana recomendada (DMRH) de 100 mg. Sildenafil no fue carcinogénico cuando se administró a ratones durante 18-21 meses en dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT) de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0.4 veces la DMRH en base a mg/m<sup>2</sup> en un sujeto de 50 kg.

#### Mutagénesis

El sildenafil fue negativo en los ensayos *in vitro* en bacterias y células de ovario de hámster chino para detectar mutagenicidad, y en los ensayos en linfocitos humanos *in vitro* y en micronúcleos de ratón *in vivo* para detectar clastogenicidad.

#### Deterioro de la fertilidad

No hubo alteración de la fertilidad en ratas a las que se les administró sildenafil hasta 60 mg/kg/día durante 36 días a hembras y 102 días a machos, una dosis que produce un valor ABC de más de 25 veces el ABC masculino.

## 15. DATOS FARMACÉUTICOS

### 15.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina PH102, Fosfato dibásico de calcio anhidro, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Opadry azul (OY-LS-20921), Opadry claro (YS-2-19114-A), Agua purificada.

### 15.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

### 15.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### 15.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

### 15.5 Naturaleza y contenido del envase

VIAGRA 50 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón conteniendo 10 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro-Aluminio

Contenido en Bolivia: 4 tabletas recubiertas

VIAGRA 100 mg Tabletas recubiertas

Caja de cartón conteniendo 1 y 4 tabletas recubiertas en envase blíster de PVC/PCTFE incoloro-Aluminio

Contenido en Bolivia: 4 tabletas recubiertas

### 15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Sin requisitos específicos.

**Fabricado por:** Pfizer S.A. de C.V. – México

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD\_Per\_USPI\_21Dic2017\_v1