

**VIAGRA**  
**SILDENAFIL**  
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Profesional

Industria Mexicana

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:	<b>50 mg</b>	<b>100 mg</b>
Sildenafil (en forma de sildenafil citrato)	50,000 mg	100,000 mg
Celulosa microcristalina	156,581 mg	313,162 mg
Fosfato de calcio dibásico (anhidro)	52,194 mg	104,389 mg
Croscarmelosa sódica	15,000 mg	30,000 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg	12,000 mg
Opadry azul (OY-LS-20921)	7,500 mg	15,000 mg
Opadry claro (YS-2-19114-A)	2,250 mg	4,500 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Terapia oral para la disfunción eréctil.

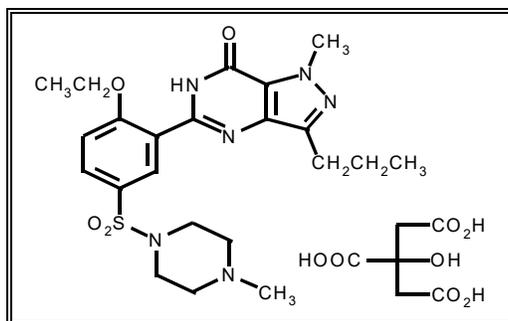
**INDICACIONES**

VIAGRA está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

VIAGRA, un tratamiento oral para la disfunción eréctil, es la sal citrada de sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP).

El citrato de sildenafil se denomina químicamente citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, y presenta la siguiente fórmula estructural:



El citrato de sildenafil es un polvo cristalino blanco a blancuzco, con una solubilidad de 3,5 mg/ml en agua y un peso molecular de 666,7. VIAGRA (citrato de sildenafil) está formulado a manera de comprimidos recubiertos de forma romboidal redondeada y color azul, equivalentes a 50 mg y 100 mg mg de sildenafil, para administración por vía oral.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Mecanismo de acción**

El mecanismo fisiológico de la erección peneana implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO activa entonces la enzima guanilatociclasa, lo cual conduce a niveles aumentados de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), produciendo la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso, lo que permite el ingreso de sangre. El sildenafil aumenta el efecto del NO al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación de cGMP en el cuerpo cavernoso. El sildenafil no posee efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado. Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por el sildenafil produce niveles aumentados de cGMP en el cuerpo cavernoso, lo que da lugar a la relajación del músculo liso y al ingreso de sangre en el cuerpo cavernoso. En las dosis recomendadas, el sildenafil no presenta efecto en ausencia de estimulación sexual.

*Características de selectividad*

Los estudios *in vitro* han demostrado que el sildenafil es selectivo para la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces respecto de la PDE6, > 80 veces respecto de la PDE1, > 700 veces respecto de la PDE2,

PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11). La selectividad del sildenafil es aproximadamente 4.000 veces mayor respecto de la PDE5 versus la PDE3 es importante puesto que la PDE3 está involucrada en el control de la contractilidad cardíaca. El sildenafil sólo es alrededor de 10 veces más potente respecto de la PDE5 que respecto de la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y está involucrada en la vía de la fototransducción. Se cree que esta menor selectividad es la base de anomalías relacionadas con la visión de los colores, que se observa con dosis o niveles plasmáticos más altos (ver Farmacodinamia). Además de encontrarse en el músculo liso del cuerpo cavernoso humano, PDE5 también se encuentra en concentraciones bajas en otros tejidos como plaquetas, músculo liso vascular y visceral y músculo esquelético, encéfalo, corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas, próstata, vejiga, testículos y vesícula seminal. La inhibición de PDE5 por sildenafil en estos tejidos podría ser el fundamento de la actividad antiagregante aumentada de las plaquetas, causada por el óxido nítrico, observada *in vitro*, inhibición de la formación del trombo por las plaquetas *in vivo* y dilatación arterio-venosa *in vivo*.

## FARMACODINAMIA

### Efectos de VIAGRA sobre la respuesta eréctil

En ocho estudios cruzados a doble ciego controlados con placebo de pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicógena, la estimulación sexual condujo a mejores erecciones después de la administración de VIAGRA en comparación con la de placebo, según se evaluó mediante una determinación objetiva de la dureza y duración de las erecciones (RigiScan®). La mayor parte de los estudios evaluó la eficacia de VIAGRA aproximadamente 60 minutos postdosis. La respuesta eréctil, evaluada mediante RigiScan®, aumentó por lo general junto con el incremento de la dosis de sildenafil y la concentración en plasma. En un estudio se examinó el curso temporal del efecto, demostrándose una duración de éste de hasta 4 horas, pero con una respuesta disminuida comparada con la obtenida a las 2 horas.

### Efectos de VIAGRA sobre la Presión Sanguínea

Dosis orales únicas de sildenafil (100 mg) administradas a voluntarios sanos produjeron descensos en la presión sanguínea con el paciente sentado (descenso promedio máximo en la presión sanguínea sistólica/diastólica de 8,3/5,3 mmHg). El descenso de la presión sanguínea fue más evidente una a dos horas luego de la dosis, aproximadamente, y no fue diferente del placebo a las ocho horas. Efectos similares sobre la presión sanguínea se observaron con 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA. Por lo tanto, los efectos no están relacionados con la dosis o los niveles plasmáticos comprendidos dentro de este rango de posología. Efectos más marcados fueron registrados en los pacientes que concomitantemente recibieron nitratos (ver CONTRAINDICACIONES).

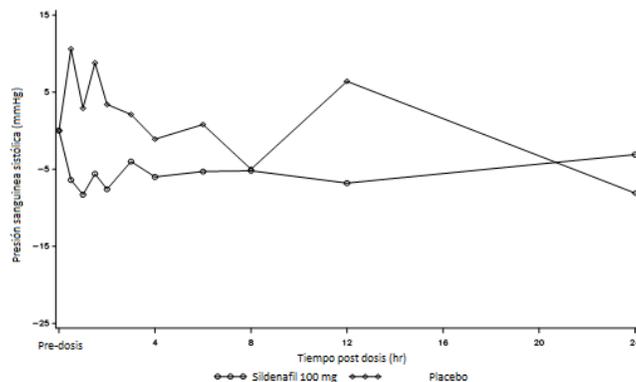


Figura 1: Cambio Medio en Presión Sanguínea Sistólica Sentado, en Voluntarios Sanos.

### Efectos de VIAGRA sobre la presión arterial cuando se administra posteriormente nitroglicerina

Según el perfil farmacocinético de una dosis oral única de 100 mg administrada a voluntarios normales sanos, los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a la dosis son de aproximadamente 2 ng/ml (en comparación con los niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 440 ng/ml). En los siguientes pacientes: edad > 65 años, insuficiencia hepática (ej. cirrosis), insuficiencia renal grave (ej. clearance de creatinina <30 ml/min) y uso concomitante de eritromicina o inhibidores potentes de CYP3A4, se ha descubierto que los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a la dosis son 3 a 8 veces mayores que los observados en voluntarios sanos. Aunque los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a la dosis son mucho más bajos que en la concentración máxima, se desconoce si los nitratos se pueden administrar de forma segura en este momento (ver Contraindicaciones).

### Efectos de VIAGRA en la presión arterial cuando se administra conjuntamente con alfabloqueantes

Se realizaron tres estudios cruzados, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, de dos vías para evaluar la interacción de VIAGRA con doxazosina, un agente bloqueante alfa-adrenérgico.

#### Estudio 1: VIAGRA con doxazosina

En el primer estudio, se administró una dosis oral única de VIAGRA 100 mg o un placebo en un diseño cruzado de 2 períodos a 4 hombres generalmente sanos con hiperplasia prostática benigna (HPB). Después de al menos 14 dosis diarias consecutivas de doxazosina, se administraron VIAGRA 100 mg o placebo equivalente simultáneamente con doxazosina. Después de una revisión de los datos de estos primeros 4 sujetos (detalles proporcionados a continuación), la dosis de VIAGRA se redujo a 25 mg. Posteriormente, 17 sujetos fueron tratados con VIAGRA 25 mg o un placebo equivalente en combinación con doxazosina 4 mg (15 sujetos) o doxazosina 8 mg (2 sujetos). La edad media de los sujetos fue de 66,5 años. Para los 17 sujetos que recibieron VIAGRA 25 mg y un placebo equivalente, las disminuciones máximas medias sustraídas con placebo del valor inicial (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Disminución media máxima de la presión arterial sistólica sustraída al placebo (mm Hg)	VIAGRA 25 mg
Supina	7,4 (-0,9; 15,7)
De pie	6,0 (-0,8; 12,8)

En la Figura 2 se muestran los perfiles medios del cambio desde el inicio en la presión arterial sistólica de pie en sujetos tratados con doxazosina en combinación con 25 mg de VIAGRA o placebo correspondiente.

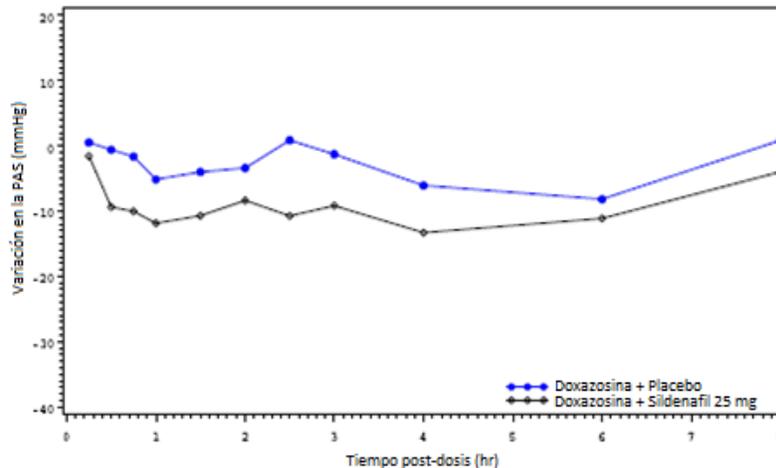


Figura 2: Cambio medio de la presión arterial sistólica de pie desde el inicio

La presión arterial se midió inmediatamente antes de la dosis y a los 15, 30, 45 minutos y 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6 y 8 horas después de la administración de VIAGRA o placebo correspondiente. Los valores atípicos se definieron como sujetos con una presión arterial sistólica de pie de <85 mmHg o una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica de pie de >30 mmHg en uno o más puntos de tiempo. No hubo sujetos tratados con VIAGRA 25 mg que tuvieran una PAS de pie <85 mmHg. Hubo tres sujetos con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración de VIAGRA 25 mg, un sujeto con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración del placebo y dos sujetos con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración de VIAGRA y placebo. No se informaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con los efectos de la presión arterial en este grupo. De los cuatro sujetos que recibieron VIAGRA 100 mg en la primera parte de este estudio, se informó un evento adverso grave relacionado con el efecto de la presión arterial en un paciente (hipotensión postural que comenzó 35 minutos después de la administración de VIAGRA con síntomas que duraron 8 horas), y se informaron eventos adversos leves potencialmente relacionados con los efectos de la presión arterial en otros dos (mareos, dolor de cabeza y fatiga a la hora después de la administración; y mareos, aturdimiento y náuseas a las 4 horas después de la administración). No hubo informes de síncope entre estos pacientes. Para estos cuatro sujetos, las disminuciones máximas medias sustraídas con placebo desde el inicio en la presión arterial sistólica supina y de pie fueron 14,8 mmHg y 21,5 mmHg, respectivamente. Dos de estos sujetos tenían una PAS de

pie <85 mmHg. Ambos sujetos fueron infractores de protocolo, uno debido a una baja PAS permanente de base y el otro debido a hipotensión ortostática basal.

**Estudio 2: VIAGRA con doxazosina**

En el segundo estudio, se administró una dosis oral única de VIAGRA 50 mg o un placebo en un diseño cruzado de 2 períodos a 20 hombres generalmente sanos con HPB. Después de al menos 14 días consecutivos de doxazosina, se administró VIAGRA 50 mg o un placebo simultáneamente con doxazosina 4 mg (17 sujetos) o con doxazosina 8 mg (3 sujetos). La edad promedio de los sujetos en este estudio fue de 63,9 años.

Veinte sujetos recibieron VIAGRA 50 mg, pero solo 19 sujetos recibieron un placebo. Un paciente suspendió el estudio prematuramente debido a un evento adverso de hipotensión luego de la administración de VIAGRA 50 mg. Este paciente había estado tomando minoxidil, un potente vasodilatador, durante el estudio.

Para los 19 sujetos que recibieron VIAGRA y un placebo, las disminuciones máximas medias sustraídas de placebo desde el inicio (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Disminución media máxima de la presión arterial sistólica sustraída al placebo (mmHg)	VIAGRA 50 mg (IC 95%)
Supina	9,08 (5,48; 12,68)
De pie	11,62 (7,34; 15,90)

En la Figura 3 se muestran los perfiles medios del cambio desde el inicio en la presión arterial sistólica de pie en sujetos tratados con doxazosina en combinación con 50 mg de VIAGRA o su correspondiente placebo.

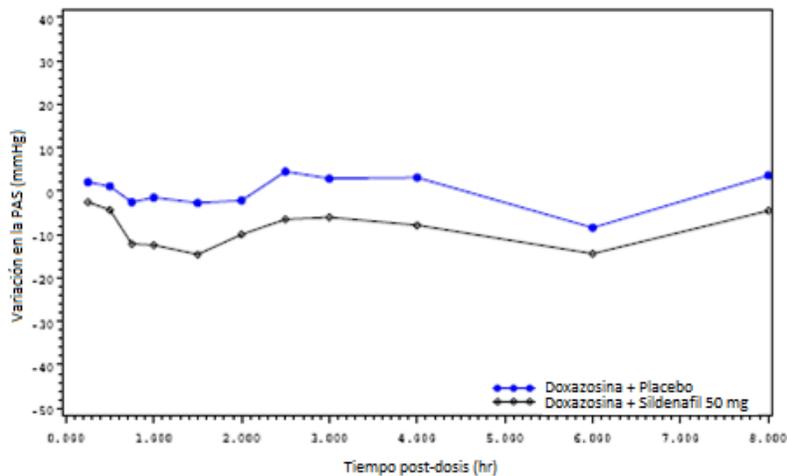


Figura 3: Cambio medio de la presión arterial sistólica de pie desde el inicio

La presión arterial se midió después de la administración de VIAGRA en los mismos tiempos que los especificados para el primer estudio de doxazosina. Hubo dos sujetos que tenían una PAS de pie de <85 mmHg. En estos dos sujetos, la hipotensión se informó como un evento adverso moderadamente grave, que comenzó aproximadamente 1 hora después de la administración de VIAGRA 50 mg y se resolvió después de aproximadamente 7,5 horas. Hubo un sujeto con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica con el paciente parado >30 mmHg después de la administración de VIAGRA 50 mg y un sujeto con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración de VIAGRA 50 mg y placebo. No hubo eventos adversos graves potencialmente relacionados con la presión arterial y no se informaron episodios de síncope en este estudio.

**Estudio 3: VIAGRA con doxazosina**

En el tercer estudio, se administró una dosis oral única de VIAGRA 100 mg o un placebo en un diseño cruzado de 3 períodos a 20 hombres generalmente sanos con HPB. En el período de dosis 1, a los sujetos se les administró doxazosina abierta y una dosis única de VIAGRA 50 mg simultáneamente, después de al menos 14 días consecutivos de doxazosina. Si un sujeto no completó con éxito este primer período de dosificación, se suspendió del estudio. A los sujetos que habían completado con éxito el estudio previo de interacción con doxazosina (utilizando VIAGRA 50 mg), incluidos los eventos adversos hemodinámicos 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.

Posteriormente, VIAGRA 100 mg o placebo se administró simultáneamente con 4 mg de doxazosina (14 sujetos) u 8 mg de doxazosina (6 sujetos) en forma cruzada estándar. La edad media de los sujetos en este estudio fue de 66,4 años.

Se examinaron veinticinco sujetos. Dos fueron discontinuados después del período de estudio 1: uno no cumplió con las calificaciones de detección previas a la dosis y el otro experimentó hipotensión sintomática como un evento adverso moderadamente grave 30 minutos después de la administración de VIAGRA 50 mg. De los veinte sujetos que finalmente fueron asignados al tratamiento, un total de 13 sujetos completaron con éxito el período de dosis 1, y siete completaron con éxito el estudio previo de doxazosina (utilizando VIAGRA 50 mg).

Para los 20 sujetos que recibieron VIAGRA 100 mg y placebo, las disminuciones máximas medias sustraídas con placebo desde el inicio (IC del 95%) en la presión arterial sistólica fueron las siguientes:

Disminución media máxima de la presión arterial sistólica sustraída al placebo (mmHg)	VIAGRA 100 mg
Supina	7,9 (4,6; 11,1)
De pie	4,3 (-1,8;10,3)

En la Figura 4 se muestran los perfiles medios del cambio desde el inicio en la presión arterial sistólica de pie en sujetos tratados con doxazosina en combinación con 100 mg de VIAGRA o placebo correspondiente.

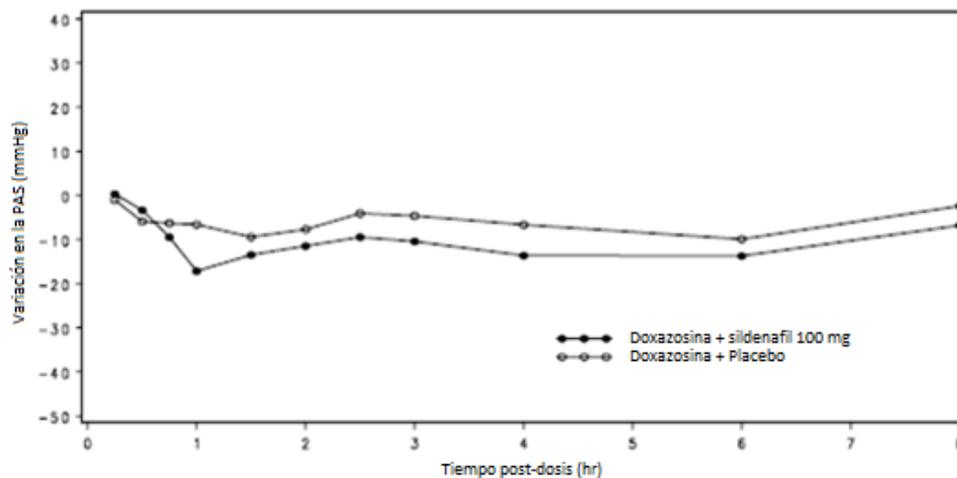


Figura 4: Cambio medio de la presión arterial sistólica de pie desde el inicio

La presión arterial se midió después de la administración de VIAGRA en los mismos tiempos que los especificados para los estudios previos de doxazosina. Hubo tres sujetos que tenían una PAS de pie de <85 mmHg. Los tres estaban tomando VIAGRA 100 mg, y los tres informaron eventos adversos leves en el momento de las reducciones en la PAS de pie, incluida la vasodilatación y el aturdimiento. Hubo cuatro sujetos con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración de VIAGRA 100 mg, un sujeto con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración del placebo y un sujeto con una disminución desde el inicio en la presión arterial sistólica permanente >30 mmHg después de la administración de VIAGRA y placebo. Si bien no se informaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con la presión arterial en este estudio, un sujeto informó vasodilatación moderada después de la administración de VIAGRA 50 mg y 100 mg. No se informaron episodios de síncope en este estudio.

#### Efecto de VIAGRA sobre la presión arterial cuando se administra conjuntamente con antihipertensivos

Cuando VIAGRA 100 mg por vía oral se administró conjuntamente con amlodipina, 5 mg o 10 mg por vía oral, a pacientes hipertensos, la reducción adicional media de la presión arterial supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

#### Efecto de VIAGRA sobre la presión arterial cuando se administra conjuntamente con alcohol

VIAGRA (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol (0,5 g/kg) en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 0,08%. La disminución máxima observada en la presión arterial sistólica fue de -18,5 mmHg cuando se administró conjuntamente sildenafil con alcohol versus -17,4 mmHg cuando se administró alcohol solo. La disminución máxima observada en la presión arterial diastólica fue de -17,2 mmHg cuando se administró conjuntamente sildenafil con alcohol versus -11,1 mmHg cuando se administró alcohol solo. No hubo informes de mareos posturales o hipotensión ortostática. La dosis máxima recomendada de 100 mg de sildenafil no se evaluó en este estudio (ver Interacciones Farmacológicas).

### Efectos de VIAGRA sobre los Parámetros Cardíacos:

Dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg no causaron cambios clínicamente relevantes en los ECGs de voluntarios normales de sexo masculino.

Los estudios han permitido obtener datos relevantes acerca de los efectos de VIAGRA sobre el volumen minuto cardíaco. En un estudio piloto abierto, no controlado, ocho pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable fueron sometidos a cateterismo con Swan-Ganz. Una dosis total de 40 mg de sildenafil fue administrada mediante cuatro infusiones intravenosas.

Los resultados de este estudio piloto se muestran en la Tabla 1; las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas de reposo disminuyeron 7% y 10% comparadas con la basal en estos pacientes. Los valores medios de reposo de la presión atrial derecha, presión de arteria pulmonar, presión de cierre de la arteria pulmonar y volumen minuto disminuyeron 28%, 28%, 20% y 7% respectivamente. Aunque esta dosis total dio lugar a concentraciones plasmáticas de sildenafil aproximadamente 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas medias luego de una dosis oral única de 100 mg en voluntarios sanos de sexo masculino, la respuesta hemodinámica al ejercicio fue preservada en estos pacientes.

**TABLA 1. DATOS HEMODINAMICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA ESTABLE LUEGO DE LA ADMINISTRACION IV DE 40 MG DE SILDENAFIL**

Media $\pm$ SD	En reposo				Luego de 4 minutos de ejercicio			
	n	Control (B2)	n	Sildenafil (D1)	n	Control	n	Sildenafil
Presión de cierre de A Pulmonar (mmHg)	8	8,1 $\pm$ 5,1	8	6,5 $\pm$ 4,3	8	36,0 $\pm$ 13,7	8	27,8 $\pm$ 15,3
PAP media (mmHg)	8	16,7 $\pm$ 4	8	12,1 $\pm$ 3,9	8	39,4 $\pm$ 12,9	8	31,7 $\pm$ 13,2
Presión auricular derecha media (mmHg)	7	5,7 $\pm$ 3,7	8	4,1 $\pm$ 3,7	-	-	-	-
PA Sistólica (mmHg)	8	150,4 $\pm$ 12,4	8	140,6 $\pm$ 16,5	8	199,5 $\pm$ 37,4	8	187,8 $\pm$ 30,0
PA Diastólica (mmHg)	8	73,6 $\pm$ 7,8	8	65,9 $\pm$ 10	8	84,6 $\pm$ 9,7	8	79,5 $\pm$ 9,4
Volumen minuto (L/min)	8	5,6 $\pm$ 0,9	8	5,2 $\pm$ 1,1	8	11,5 $\pm$ 2,4	8	10,2 $\pm$ 3,5
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	8	67 $\pm$ 11,1	8	66,9 $\pm$ 12	8	101,9 $\pm$ 11,6	8	99,0 $\pm$ 20,4

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina crónica estable limitada por el ejercicio, que no recibían nitratos orales crónicamente, fueron seleccionados al azar para administrarles una dosis única de placebo o 100 mg de VIAGRA, una hora antes de las pruebas de ejercicio. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la aparición de angina limitante en el grupo evaluado. Los tiempos promedio (ajustados según el basal) para que se produjera la aparición de la angina limitante fueron de 423,6 y 403,7 segundos para el sildenafil (n=70) y para 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 sobre la Visión

A dosis orales únicas de 100 mg y 200 mg, se detectó, utilizando la prueba de Farnsworth-Munsell de 100 tonos, deterioro transitorio relacionado con la dosis de la discriminación del color (azul/verde), con efectos máximos cerca del tiempo de niveles plasmáticos máximos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de PDE6, que está involucrada en fototransducción en la retina. Una evaluación de la función visual a dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada mostró que VIAGRA no afectaba la agudeza visual, la presión intraocular, o la pupilometría.

### Efectos de VIAGRA en el esperma

No hubo ningún efecto sobre la movilidad o la morfología de los espermatozoides después de dosis únicas de 100 mg orales de VIAGRA en voluntarios sanos.

### FARMACOCINÉTICA

VIAGRA es rápidamente absorbido a continuación de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta media de 41% (rango de 25 a 63%). En el rango de dosis recomendado, su farmacocinética es proporcional a la dosis. Se elimina predominantemente por metabolización hepática (sobre todo mediante el citocromo P450 3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares a la droga madre, el sildenafil. Tanto el sildenafil como el metabolito presentan vidas medias terminales de alrededor de 4 horas.

Las concentraciones plasmáticas medias de sildenafil determinadas luego de la administración de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos de sexo masculino se muestra en la figura siguiente:

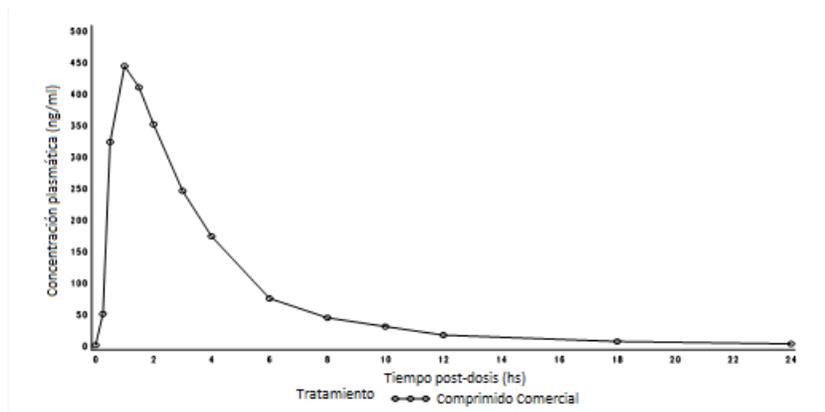


Figura 5: Concentraciones Plasmáticas Medias de Sildenafil en Voluntarios Sanos de Sexo Masculino

### **Absorción y distribución**

VIAGRA es absorbido rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan en el término de 30 a 120 minutos (mediana: 60 minutos) de la administración oral en ayunas. Cuando VIAGRA se ingiere junto con una comida rica en grasas, el índice de absorción se reduce, con un retraso medio de  $T_{max}$  de 60 minutos y una reducción media de  $C_{max}$  del 29%.

El volumen de distribución medio en estado estable ( $V_{ss}$ ) del sildenafil es de 105 litros, lo cual indica distribución en los tejidos. El sildenafil y su principal metabolito circulante, N-desmetilado, se hallan unidos a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de la droga.

De acuerdo con las mediciones de sildenafil en semen de voluntarios sanos 90 minutos después de su administración, puede aparecer en el semen de los pacientes menos del 0,001% de la dosis administrada.

### **Metabolismo y excreción**

El sildenafil es excretado predominantemente mediante las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía accesoria). El principal metabolito circulante es resultado de la N-desmetilación del sildenafil, y es metabolizado a su vez. Este metabolito posee un perfil de selectividad por las PDE similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* respecto de la PDE5 aproximadamente equivalente al 50% de la correspondiente a la droga madre. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de alrededor del 40% de las observadas respecto del sildenafil, de modo que el metabolito es responsable de aproximadamente el 20% de los efectos farmacológicos del sildenafil.

A continuación de la administración por vías oral o intravenosa, el sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente por vía fecal (aproximadamente un 80% de la dosis oral administrada) y, en menor extensión, por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis oral administrada). Empleando un enfoque farmacocinético poblacional se observaron valores similares de los parámetros farmacocinéticos en voluntarios normales y en la población de pacientes.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

#### **Geriatría**

Los voluntarios gerontes sanos (65 años de edad o más) presentaron un clearance reducido del sildenafil con valores de ABC en plasma aproximadamente 84% y 107% más altos de sildenafil y su metabolito N-desmetil activo, respectivamente, en comparación con los observados en voluntarios jóvenes sanos (18-45 años). Debido a las diferencias de edad en la unión a proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente en el ABC de sildenafil libre (no unido) y su metabolito N-desmetil activo fue del 45% y 57%, respectivamente (ver Posología y Método de administración y Uso en Poblaciones Específicas).

#### **Insuficiencia renal**

En voluntarios con deterioro renal leve ( $CL_{cr} = 50 - 80$  ml/min) y moderado ( $CL_{cr} = 30 - 49$  ml/min), la farmacocinética de una dosis oral única de VIAGRA (50 mg) no se modificó. En voluntarios con deterioro renal severo ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), el clearance del sildenafil se redujo, siendo aproximadamente el doble del ABC y la  $C_{max}$ , en comparación con voluntarios equiparados por edad sin deterioro renal (ver Posología y Método de Administración y Uso en Poblaciones Específicas). Además, los valores del ABC y  $C_{max}$  para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200% y 79%, respectivamente en los pacientes con deterioro renal severo comparado con los pacientes sin deterioro renal.

#### **Insuficiencia hepática**

En voluntarios con cirrosis hepática (Child - Pugh A y B), el clearance del sildenafil resultó reducido, dando lugar a aumentos de la ABC (85%) y la  $C_{max}$  (47%) en comparación con voluntarios equiparados por edad sin alteración hepática.

La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child - Pugh clase C) no ha sido estudiada (ver Posología y Método de Administración y Uso en Poblaciones Específicas).

Por lo tanto, a edad mayor de 65 años, el deterioro hepático y el deterioro renal severo están asociados con niveles plasmáticos aumentados de sildenafil. En estos pacientes debe considerarse una dosis oral inicial de 25 mg (ver POSOLOGÍA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN).

### **Estudios de interacción farmacológica**

#### Efectos de otros medicamentos sobre el VIAGRA

El metabolismo del sildenafil está mediado principalmente por CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía alternativa). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el clearance de sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el clearance de sildenafil. El uso concomitante de eritromicina o inhibidores potentes del CYP3A4 (Ej. saquinavir, ketoconazol, itraconazol), así como el inhibidor inespecífico del CYP, la cimetidina, se asocia con un aumento de los niveles plasmáticos de sildenafil (ver Posología y Método de Administración).

#### *Estudios in vivo*

La cimetidina (800 mg), un inhibidor inespecífico del CYP, causó un aumento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se administró conjuntamente con VIAGRA (50 mg) a voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de VIAGRA con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces durante 5 días), hubo un aumento del 160% en la  $C_{max}$  del sildenafil y un aumento del 182% en el ABC del sildenafil. Además, en un estudio realizado en hombres voluntarios sanos, la administración conjunta del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en estado estacionario (1200 mg tres veces x día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) dio como resultado un aumento del 140% en  $C_{max}$  de sildenafil y un aumento del 210% en el ABC de sildenafil. El VIAGRA no tuvo efecto sobre la farmacocinética de saquinavir. Se podría esperar que un inhibidor CYP3A4 más fuerte, como el ketoconazol o el itraconazol, tenga un efecto mayor que el observado con saquinavir. Los datos farmacocinéticos de la población de pacientes en ensayos clínicos también indicaron una reducción en el clearance del sildenafil cuando se administró conjuntamente con inhibidores de CYP3A4 como ketoconazol, eritromicina o cimetidina (ver Posología y Método de Administración e Interacciones Farmacológicas).

En otro estudio en voluntarios varones sanos, la administración conjunta con el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, que es un inhibidor P450 altamente potente, en estado estacionario (500 mg dos veces al día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) dio como resultado un 300% (4 veces) de aumento de la  $C_{max}$  de sildenafil y un aumento del 1000% (11 veces) en el ABC plasmático de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil todavía eran de aproximadamente 200 ng/mL, en comparación con aproximadamente 5 ng/mL cuando se administraba sildenafil solo. Esto es consistente con los marcados efectos de ritonavir en una amplia gama de sustratos P450. VIAGRA no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir (ver Posología y Método de Administración e Interacciones Farmacológicas). Aunque no se ha estudiado la interacción entre otros inhibidores de la proteasa y el sildenafil, se espera que su uso concomitante aumente los niveles de sildenafil.

En un estudio en voluntarios varones sanos, la administración conjunta de sildenafil en estado estacionario (80 mg tres veces x día) con el antagonista del receptor de endotelina bosentán (un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente de CYP2C19) en estado estacionario (125 mg dos veces x día) dio como resultado una disminución del 63% del ABC de sildenafil y una disminución del 55% en la  $C_{max}$  de sildenafil. Se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, provoque una mayor disminución en los niveles plasmáticos de sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de VIAGRA.

En voluntarios varones sanos no hubo evidencia de un efecto clínicamente significativo de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre la exposición sistémica de sildenafil o su metabolito circulante principal.

Los datos farmacocinéticos de pacientes en ensayos clínicos no mostraron ningún efecto sobre la farmacocinética del sildenafil de los inhibidores de CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), inhibidores de CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales de calcio. El ABC del metabolito activo, N desmetil sildenafil, aumentó un 62% por los diuréticos ahorradores de potasio y del asa y un 102% por los betabloqueantes inespecíficos. No se espera que estos efectos sobre el metabolito sean de consecuencia clínica.

### **Efectos de VIAGRA sobre otras drogas**

#### *Estudios in vitro:*

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ( $IC_{50} >150 \mu M$ ). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil de aproximadamente 1  $\mu M$  después de las dosis recomendadas, es poco probable que VIAGRA altere la eliminación de sustratos de estas isoenzimas.

#### *Estudios in vivo:*

No se mostraron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambas metabolizadas por CYP2C9.

En un estudio en voluntarios varones sanos, el sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética en estado estacionario de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, ambos sustratos del CYP3A4.

VIAGRA (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por la aspirina (150 mg).

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

### **TOXICOLOGIA NO CLINICA**

*Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad.*

#### Carcinogénesis

El sildenafil no fue cancerígeno cuando se administró a ratas durante 24 meses a una dosis que resultó en una exposición total al fármaco sistémico (ABC) para el sildenafil no unido y su metabolito principal de 20 y 38 veces, para ratas macho y hembra, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos de 100 mg. El sildenafil no fue cancerígeno cuando se administró a ratones durante 18 a 21 meses, a dosis que no superen la DMR (dosis máxima recomendada) de 10 mg/kg/día; aproximadamente 0,4 veces la DMRH en una base de mg/m<sup>2</sup> en un sujeto de 50 kg.

#### Mutagénesis

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

#### Deterioro de la fertilidad

No hubo deterioro de la fertilidad en ratas que recibieron sildenafil hasta 60 mg/kg/día durante 36 días para hembras y 102 días para machos, una dosis que produce un valor de ABC de más de 25 veces el ABC en el paciente varón humano.

### **Estudios clínicos**

En estudios clínicos se evaluó VIAGRA respecto de su efecto sobre la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para involucrarse en la actividad sexual y, en muchos casos, específicamente sobre la capacidad de lograr y mantener una erección suficiente como para obtener una actividad sexual satisfactoria. VIAGRA fue evaluado, principalmente en dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg, en 21 estudios aleatorios a doble ciego controlados con placebo de una duración de hasta 6 meses, usando una variedad de diseños experimentales (dosis fija, ajuste de dosis, paralelo, cruzado). VIAGRA se administró a más de 3000 pacientes de 19 a 87 años de edad con DE de variadas etiologías (orgánica, psicógena, mixta), con una duración media de 5 años. En los 21 estudios VIAGRA mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. Los estudios que establecieron beneficio demostraron mejoría en la proporción de relaciones sexuales exitosas comparada con placebo.

#### *Puntos de corte de eficacia en estudios clínicos controlados*

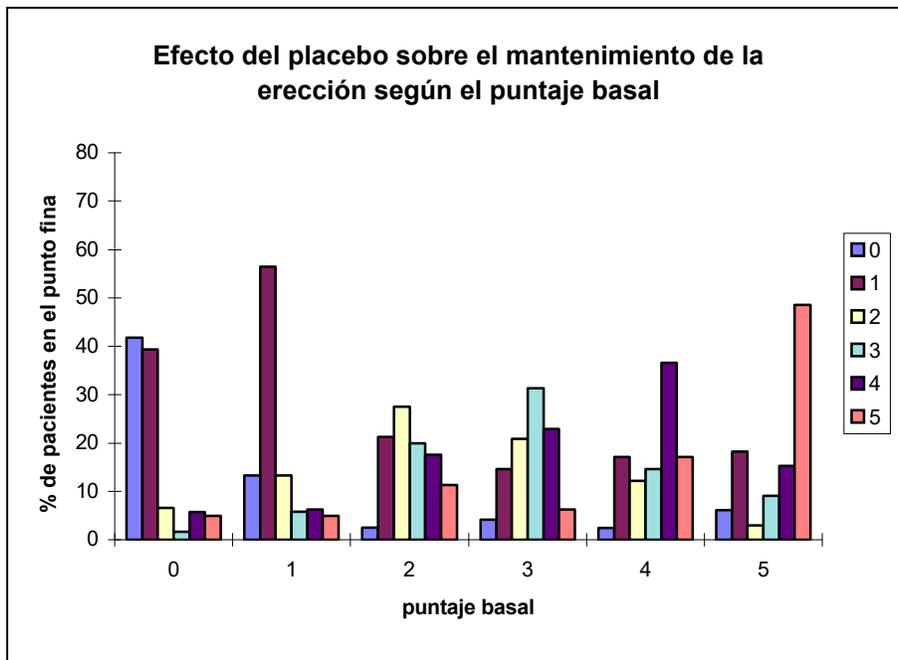
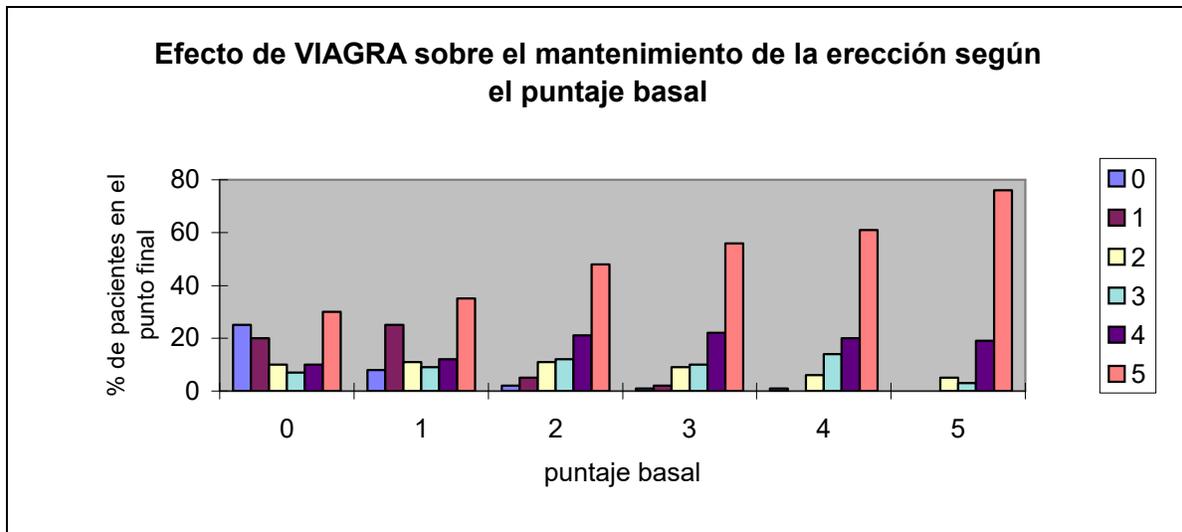
La efectividad de VIAGRA fue evaluada en la mayor parte de los estudios mediante diversos instrumentos de examen. La principal medición utilizada en los estudios más importantes consistió en un cuestionario de la función sexual (Índice Internacional de la Función Eréctil - IIEF), administrado durante un período de incorporación de 4 semanas libre de tratamiento, en el momento basal, en las visitas de seguimiento y al final del tratamiento domiciliario a doble ciego controlado con placebo. Dos de las preguntas del IIEF sirvieron como puntos finales principales del estudio; se exigieron respuestas categóricas a preguntas acerca de 1) la capacidad de lograr erecciones suficientes para la relación sexual, y 2) el mantenimiento de las erecciones a continuación de la penetración. El paciente respondió ambas preguntas en la visita final, respecto de las últimas 4 semanas del estudio. Las posibles respuestas categóricas a estas preguntas eran 0) no se intentó la relación sexual, 1) nunca o casi nunca, 2) unas pocas veces, 3) a veces, 4) la mayor parte de las veces, y 5) casi siempre o siempre. Como parte del IIEF, también se recolectó información acerca de otros aspectos de la función sexual, incluyendo información respecto de la función eréctil, el orgasmo, el deseo, la satisfacción debida a la relación sexual y la satisfacción sexual global. Asimismo, los pacientes consignaron los datos referidos a la función sexual en un registro diario. Por otra parte, se efectuó a los pacientes una pregunta acerca de la eficacia global y se administró un cuestionario opcional a la pareja.

#### *Resultados de eficacia de estudios clínicos controlados*

El efecto sobre uno de los principales puntos finales, el mantenimiento de las erecciones después de la penetración, se muestra en la Figura 3, de acuerdo con los resultados agrupados de 5 estudios de respuesta a dosis fijas de más de 1 mes de duración, mostrando las respuestas de acuerdo con la función basal. Se agruparon los resultados obtenidos con todas las dosis, pero los puntajes reflejaron una mayor mejoría con las dosis de 50 y 100 mg que con la de 25 mg. El patrón de respuestas fue similar en el caso de la otra pregunta principal, a saber, la capacidad de lograr una erección suficiente para la relación sexual. Los estudios de ajuste de

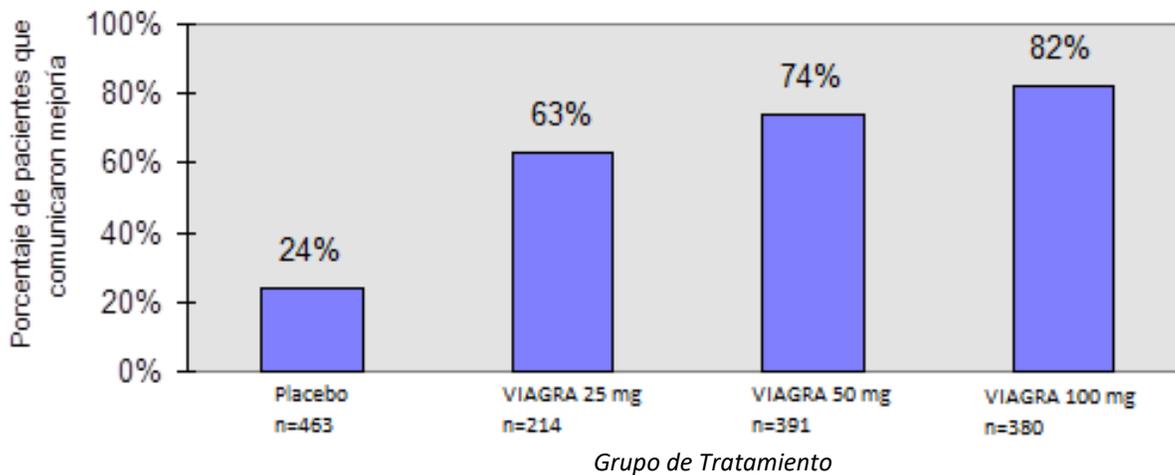
dosis, en los cuales la mayor parte de los pacientes recibió 100 mg, mostraron resultados similares. La Figura 3 indica que sin importar los niveles basales de funcionamiento, la función consecutiva de los pacientes tratados con VIAGRA fue mejor que la observada en los pacientes tratados con placebo. Al mismo tiempo, la función bajo tratamiento fue mejor en los pacientes tratados que presentaban menor alteración en el momento basal.

Figura 3 y 4. Efecto de VIAGRA y placebo sobre el mantenimiento de la erección, según el puntaje basal



En la Figura 5 se muestra la frecuencia de los pacientes que informan mejoría de las erecciones en su respuesta a una pregunta global, según 4 de los estudios de dosis fijas, paralelos, aleatorios, a doble ciego, controlados con placebo (1797 pacientes), de una duración de 12 a 24 semanas. Estos pacientes presentaban en el momento basal una disfunción eréctil caracterizada por puntajes categoriales medios de 2 (unas pocas veces) respecto de las principales preguntas del IIEF. La disfunción eréctil se atribuyó a etiologías orgánicas (58%; por lo general no especificadas, pero incluyendo diabetes y excluyendo traumatismo de médula espinal), psicógenas (17%) o mixtas (24%). El 63%, el 74% y el 82% de los pacientes a los que se administraron 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA, respectivamente, informaron la mejoría de sus erecciones, en comparación con el 24% de los que recibieron placebo. En los estudios de ajuste de dosis (n = 644) (en los que la mayor parte de los pacientes recibió finalmente 100 mg), los resultados fueron similares.

Figura 5. Porcentaje de pacientes que informaron mejoría en las erecciones.



Tratamiento global  $P < 0,0001$

Los pacientes de los estudios presentaban diversos grados de DE. Un tercio a la mitad de los sujetos de estos estudios informaron relaciones sexuales exitosas, por lo menos una vez durante un período de incorporación de 4 semanas libre de tratamiento.

En muchos de los estudios, con diseño tanto de dosis fijas como de ajuste de dosis, los pacientes llevaron registros diarios. En dichos estudios, que comprendieron alrededor de 1600 pacientes, los análisis de los diarios de los pacientes no mostraron que VIAGRA ejerciese algún efecto sobre los índices de intento de relación sexual (aproximadamente 2 por semana), pero sí hubo una clara mejoría de la función sexual, relacionada con el tratamiento: los índices de éxito semanal por paciente promediaron 1,3 al recibir 50 a 100 mg de VIAGRA, versus 0,4 bajo placebo; de modo similar, los índices de éxito grupal medio (total de éxitos dividido por total de intentos) fueron de alrededor del 66% con VIAGRA, versus aproximadamente el 20% con placebo.

Durante 3 a 6 meses de tratamiento a doble ciego o en estudios abiertos de mayor duración (1 año), pocos pacientes abandonaron el tratamiento activo por cualquier razón, incluida la falta de efectividad. Al final del estudio a largo plazo, un 88% de los pacientes informó que VIAGRA mejoró sus erecciones.

Los hombres con DE no tratada presentaron puntajes basales relativamente bajos respecto de todos los aspectos de la función sexual (nuevamente mediante el empleo de una escala de 5 puntos) medidos en el IIEF. VIAGRA mejoró los siguientes aspectos de la función sexual: frecuencia, firmeza y mantenimiento de las erecciones; frecuencia de los orgasmos; frecuencia y nivel de deseo; frecuencia, satisfacción y placer con la relación sexual; y satisfacción global por la relación interpersonal.

Un estudio aleatorio a doble ciego de dosis flexibles controlado con placebo incluyó sólo a pacientes con disfunción eréctil atribuida a complicaciones de la diabetes mellitus ( $n = 268$ ). Tal como en los otros estudios de ajuste de dosis, los pacientes recibieron al comienzo 50 mg, permitiéndoseles aumentar la dosis hasta 100 mg o disminuirla hasta 25 mg de VIAGRA; al final del estudio todos los pacientes, no obstante, se hallaban recibiendo 50 mg o 100 mg. Desde el punto de vista estadístico, hubo mejorías altamente significativas respecto de las dos principales preguntas del IIEF (frecuencia de penetración exitosa durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) con VIAGRA en comparación con placebo. En cuanto a la pregunta referida a la mejoría global, el 57% de los pacientes que recibían VIAGRA informó mejores erecciones, versus 10% bajo placebo. Los datos de los registros diarios indicaron que con VIAGRA fue exitoso el 48% de los intentos de relación sexual, respecto de 12% bajo placebo.

Se efectuó un estudio cruzado, aleatorio, de dosis flexibles, a doble ciego, controlado con placebo (hasta 100 mg) de pacientes con disfunción eréctil debida a traumatismo de médula espinal ( $n = 178$ ). Los cambios en los puntajes de las dos preguntas de punto final (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) respecto de los valores basales fueron altamente significativos desde el punto de vista estadístico en favor de VIAGRA. Frente a la pregunta de mejoría global, el 83% de los pacientes informó mejoría de las erecciones con VIAGRA, versus el 12% con placebo. Los datos de los registros diarios indicaron que con VIAGRA el 59% de los intentos de relación sexual fue exitoso, en comparación con el 13% bajo placebo.

En todos los estudios, VIAGRA mejoró las erecciones del 43% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, en comparación con el 15% de los que recibieron placebo.

Los análisis subgrupales de las respuestas a la pregunta acerca de la mejoría global por parte de pacientes de etiología psicógena en 2 estudios de dosis fijas ( $n$  total = 179) y 2 estudios de ajuste de dosis ( $n$  total = 149) mostraron que el 84% de los pacientes que recibieron VIAGRA informó mejoría de las erecciones, en comparación con el 26% de aquellos a los que se administró placebo. Los cambios en los puntajes de las dos preguntas de punto final (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) respecto de los valores basales fueron altamente significativos desde el punto de vista estadístico en favor de VIAGRA. En 2 de los estudios ( $n = 178$ ), los datos de los registros diarios mostraron índices de éxito en la relación sexual lograda por intento en el 70% de los casos bajo VIAGRA y el 29% bajo placebo.

### Resultados de eficacia en subpoblaciones en estudios clínicos controlados

Una revisión de subgrupos poblacionales mostró eficacia independientemente de la severidad basal, la etiología, la raza y la edad. VIAGRA fue efectivo en un amplio rango de pacientes con DE, incluidos aquellos con historia de patología arterial coronaria, hipertensión, otras patologías cardíacas, patología vascular periférica, diabetes mellitus, depresión, bypass arterial coronario (BAC), prostatectomía radical, resección transuretral de próstata (RTUP) y traumatismo de médula espinal, así como en pacientes que recibían antidepresivos/antipsicóticos y antihipertensivos/diuréticos.

## **POSOLOGÍA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN**

### *Información de posología*

En la mayor parte de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg según necesidad, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, VIAGRA puede ser ingerido en cualquier momento entre 30 minutos y 4 horas antes de la actividad sexual. La frecuencia posológica máxima recomendada es de una vez por día. De acuerdo con su efectividad y tolerancia, la dosis puede ser aumentada hasta una dosis máxima recomendada de 100 mg o reducida a 25 mg.

### *Uso con comidas*

VIAGRA puede tomarse con o sin alimentos.

### *Ajustes de dosis en situaciones específicas*

Se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos y su administración en pacientes que usan donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, está contraindicada (ver Contraindicaciones, Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

Cuando el VIAGRA se administra conjuntamente con un alfabloqueante, los pacientes deben ser estables con el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA y el VIAGRA debe iniciarse con 25 mg (ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

### *Ajustes de dosis debido a interacciones farmacológicas*

#### Ritonavir

La dosis recomendada para pacientes tratados con ritonavir es de 25 mg antes de la actividad sexual y la dosis máxima recomendada es de 25 mg dentro de un período de 48 horas porque la administración concomitante aumentó los niveles de sildenafil en sangre en 11 veces (ver Advertencias y Precauciones, Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

#### Inhibidores de 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 con saquinavir o eritromicina aumentó los niveles plasmáticos de sildenafil en aproximadamente 3 veces (ver Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

### Ajustes de dosis en poblaciones especiales

Considere una dosis inicial de 25 mg en pacientes >65 años, pacientes con insuficiencia hepática (ej. cirrosis) y pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/minuto) porque la administración de VIAGRA en estos pacientes produjo niveles plasmáticos más altos de sildenafil (ver Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacológicas).

## **CONTRAINDICACIONES**

### **Nitratos**

En correspondencia con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA), se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que está contraindicada su administración a pacientes que estén usando nitratos orgánicos en cualquier forma, ya sea regular y/o intermitentemente.

Se desconoce cuándo es seguro administrar nitratos, de ser necesario, después que los pacientes hayan tomado VIAGRA. Aunque los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas después de la dosis son mucho más bajos que en la concentración máxima, se desconoce si los nitratos se pueden administrar de forma segura en este momento (ver Posología y Método de Administración, Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

### **Reacciones de hipersensibilidad**

El uso de VIAGRA está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al sildenafil, como el contenido en VIAGRA, o a cualquier componente del comprimido. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea y urticaria (ver Reacciones Adversas).

### **Estimuladores concomitantes de guanilato ciclasa (GC)**

No use VIAGRA en pacientes que estén usando un estimulador GC, como riociguat. Los inhibidores de PDE5, incluido VIAGRA, pueden potenciar los efectos hipotensores de los estimuladores de GC.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Cardiovascular**

Existe un potencial de riesgo cardíaco debido a la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, en general no deben utilizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido VIAGRA, en hombres para los cuales no es recomendable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de las causas potenciales subyacentes y la identificación de un tratamiento apropiado después de un examen médico completo.

VIAGRA posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (descenso máximo medio de 8,4/5,5 mmHg), (ver FARMACOLOGIA CLINICA, Farmacodinamia). Aunque esto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir VIAGRA, los médicos deberían considerar cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente podrían ser afectados adversamente por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con actividad sexual.

Use con precaución en pacientes con las siguientes afecciones subyacentes pueden ser especialmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores incluyendo el VIAGRA: quienes poseen una obstrucción del flujo ventricular izquierdo (ej.: estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y quienes poseen un control autonómico de la presión sanguínea seriamente deteriorado.

No existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en los grupos enumerados a continuación; si se prescribe, debe hacerse con precaución:

- Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o arritmia con amenaza para la vida dentro de los últimos seis meses;
- Pacientes con hipotensión (TA<90/50) o hipertensión (TA>170/110) en reposo;
- Pacientes con falla cardíaca o enfermedad arterial coronaria que causa angina inestable;

### **Erecciones Prolongadas y Priapismo**

Luego de la aprobación para la comercialización de VIAGRA, se ha informado infrecuentemente erección prolongada de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración). Si una erección persistiera por más de 4 horas, el paciente debe solicitar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida permanente de potencia.

VIAGRA debe ser utilizado con precaución en los pacientes con deformidades anatómicas peneanas (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en aquellos que presenten cuadros que puedan predisponerlos al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia). Sin embargo, no existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en pacientes con anemia falciforme o anemias relacionadas.

### **Efectos oculares**

El médico deberá aconsejar a sus pacientes suspender el uso de todos los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), como VIAGRA, y procurar atención médica en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos.

Dicho evento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), una enfermedad rara y causa de disminución de la visión, o pérdida permanente de la visión, que raramente se ha informado luego de la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. Basada en la bibliografía publicada, la incidencia anual de la NOIA-NA es 2,5-11,8 casos por 100.000 en hombres de  $\geq 50$ . Un estudio observacional de casos cruzados evaluó el riesgo de NOIA-NA cuando el uso del inhibidor PDE5 ocurrió inmediatamente antes del inicio de NOIA-NA (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso del inhibidor PDE5 en un período de tiempo anterior. Los resultados sugieren un incremento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de NOIA-NA, con un riesgo estimado de 2,15 (IC del 95%: 1,06 a 4,34). Un estudio similar informó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2,27 (IC 95% 0,99 a 5,20). Otros factores de riesgo para NOIA-NA, como la presencia de disco óptico "pequeño", pueden haber contribuido a la aparición de NOIA-NA en estos estudios.

Ni los informes raros posteriores a la comercialización, ni la asociación del uso de inhibidores de PDE5 y NOIA-NA en los estudios observacionales, corroboran una relación causal entre el uso de inhibidores de PDE5 y NOIA-NA (ver Reacciones Adversas).

Los médicos deben tener en cuenta si sus pacientes con factores de riesgo de NOIA-NA subyacentes podrían verse afectados adversamente por el uso de inhibidores de la PDE5. Las personas que ya han experimentado la NOIA-NA tienen un mayor riesgo de recurrencia de NOIA-NA. Por lo tanto, los inhibidores de PDE5, como VIAGRA, deben utilizarse con cautela en estos pacientes y sólo cuando los beneficios anticipados superan los riesgos.

Las personas con disco óptico pequeño (“crowded”) también tienen un riesgo mayor de NOIA-NA, en comparación con la población general; sin embargo, la evidencia es insuficiente para respaldar la evaluación de usuarios potenciales de inhibidores de la PDE5, como VIAGRA, para esta enfermedad poco frecuente.

No hay estudios clínicos controlados de datos de eficacia y seguridad en pacientes con retinitis pigmentaria (la minoría de estos pacientes presenta trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinales); si VIAGRA debe ser prescrito, debe prescribirse con precaución.

### **Pérdida de la audición**

El médico debe aconsejar al paciente suspender la toma de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y procurar de inmediato atención médica en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Se ha reportado una asociación temporal entre estos eventos, que pueden estar acompañados de acúfenos y mareos, y el uso de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA. No es posible establecer si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores PDE5 o con otros factores (ver REACCIONES ADVERSAS).

### **Hipotensión cuando se administra con alfabloqueantes o antihipertensivos**

#### Alfabloqueantes

Se recomienda precaución cuando los inhibidores de PDE5 se administran conjuntamente con alfabloqueantes. Los inhibidores de PDE5, incluido el VIAGRA, y los agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos son vasodilatadores con efectos reductores de la presión arterial. Cuando los vasodilatadores se usan concomitantemente, puede producirse un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de medicamentos puede reducir la presión arterial de manera significativa (ver Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas), lo que conduce a hipotensión sintomática (ej. mareos, aturdimiento, desmayos).

Se debe considerar lo siguiente:

- Los pacientes que demuestran inestabilidad hemodinámica solo con la terapia de alfabloqueantes tienen un mayor riesgo de hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de PDE5. Los pacientes deben estar estables con la terapia de alfabloqueantes antes de iniciar un inhibidor de PDE5.
- En aquellos pacientes que son estables en la terapia con bloqueadores alfa, los inhibidores de PDE5 deben iniciarse con la dosis más baja (ver Posología y Método de Administración).
- En aquellos pacientes que ya toman una dosis optimizada de un inhibidor de PDE5, la terapia con bloqueadores alfa debe iniciarse con la dosis más baja. El aumento gradual de la dosis de alfabloqueantes puede estar asociado con una disminución adicional de la presión arterial cuando se toma un inhibidor de PDE5.
- La seguridad del uso combinado de inhibidores PDE5 y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, incluida la disminución del volumen intravascular y otros medicamentos antihipertensivos.

#### Antihipertensivos

El VIAGRA tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas y puede disminuir aún más la presión arterial en pacientes que toman medicamentos antihipertensivos.

En un estudio de interacción separado, cuando se administró concomitantemente amlodipina, 5 mg o 10 mg, y VIAGRA 100 mg en forma oral a pacientes hipertensos, se observó una reducción media adicional en la presión arterial sistólica de 8 mmHg y 7 mmHg en la diastólica (ver Interacciones Farmacológicas y Propiedades Farmacológicas).

### **Reacciones Adversas con el uso concomitante de Ritonavir**

La administración concomitante del inhibidor de la proteasa ritonavir causó un incremento sustancial en las concentraciones séricas del sildenafil (incremento de 11 veces de ABC). Se debe tener precaución al prescribir VIAGRA a pacientes en tratamiento con ritonavir. Existen pocos datos sobre individuos expuestos a niveles sistémicos elevados de sildenafil. En algunos voluntarios sanos expuestos a dosis altas de sildenafil (200-800 mg) se informó descenso de la presión sanguínea, síncope y erección prolongada. Se recomienda disminuir la dosis del sildenafil en pacientes en tratamiento con ritonavir para disminuir la probabilidad de eventos adversos (ver Interacciones Farmacológicas, Posología y Método de Administración y Propiedades Farmacológicas.).

### **Combinación con otros inhibidores de PDE5 u otras terapias de disfunción eréctil**

La seguridad y la eficacia de la combinación de VIAGRA con otros inhibidores de la PDE5, u otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contengan sildenafil, u otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Dichas combinaciones puede llevar a una baja de la presión sanguínea. Por consiguiente, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

### **Efectos en el sangrado**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos hemorrágicos en pacientes que tomaron VIAGRA. No se ha establecido una relación causal entre VIAGRA y estos eventos.

En seres humanos, VIAGRA carece de efecto sobre el tiempo de sangría cuando se lo ingiere solo o con aspirina. Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico (un donante de óxido nítrico). La combinación de heparina y VIAGRA tuvo un efecto aditivo sobre el tiempo de sangría en el conejo anestesiado, pero esta interacción no ha sido estudiada en seres humanos.

Se desconoce la seguridad de VIAGRA en pacientes con trastornos hemorrágicos y pacientes con úlcera péptica activa.

### **Asesoramiento a pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual**

El uso de VIAGRA no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Se puede considerar asesorar a los pacientes sobre las medidas de protección necesarias para protegerse contra las enfermedades de transmisión sexual, incluido el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

### **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

#### Nitratos

La administración de VIAGRA con donantes de óxido nítrico como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma está contraindicada. De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP, se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos (ver Posología y Método de Administración, Contraindicaciones y Propiedades Farmacológicas).

#### Alfabloqueantes

Tenga precaución cuando coadministra alfabloqueantes con VIAGRA debido a los posibles efectos aditivos de reducción de la presión arterial. Cuando VIAGRA se administra conjuntamente con un alfabloqueante, los pacientes deben ser estables con el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA y VIAGRA se debe iniciar con la dosis más baja (ver Posología y Método de Administración, Contraindicaciones y Propiedades Farmacológicas).

#### Amlodipina

Cuando VIAGRA 100 mg se administró conjuntamente con amlodipina (5 mg o 10 mg) a pacientes hipertensos, la reducción adicional media de la presión sanguínea supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacológicas).

#### Ritonavir y otros inhibidores de CYP3A4

La administración conjunta de ritonavir, un fuerte inhibidor de CYP3A4, aumentó en gran medida la exposición sistémica de sildenafil (11 veces en el ABC). Por lo tanto, se recomienda no exceder una dosis única máxima de 25 mg de VIAGRA en un período de 48 horas (ver Posología y Método de Administración, Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacológicas).

La administración conjunta de eritromicina, un inhibidor moderado de CYP3A4, dio como resultado un aumento de 160% y 182% en la  $C_{max}$  y el ABC del sildenafil, respectivamente. La administración conjunta de saquinavir, un inhibidor potente de CYP3A4, dio como resultado un aumento del 140% y del 210% en la  $C_{max}$  y el ABC de sildenafil, respectivamente. Se podría esperar que los inhibidores más potentes del CYP3A4 como el ketoconazol o el itraconazol tengan mayores efectos que los observados con saquinavir. Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg de VIAGRA en pacientes que toman eritromicina o inhibidores potentes del CYP3A4 como saquinavir, ketoconazol e itraconazol (ver Posología y Método de Administración y Propiedades Farmacológicas).

#### Alcohol

En un estudio de interacción fármaco-fármaco con 50 mg de sildenafil administrado con alcohol de 0,5 g/kg en el que se alcanzaron niveles medios máximos de alcohol en sangre de 0,08%, el sildenafil no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos (ver Propiedades Farmacológicas)

### **USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**

#### **Embarazo**

##### *Resumen de riesgos*

VIAGRA no está indicado para su uso en mujeres. No existen datos sobre el uso de VIAGRA en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados con el medicamento para los resultados adversos del desarrollo. Los estudios de reproducción en animales realizados con sildenafil no mostraron resultados adversos del desarrollo cuando se administraron durante la organogénesis en ratas y conejos a dosis orales de hasta 16 y 32 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 100 mg/día en base  $mg/m^2$  (ver Datos).

#### Datos

##### *Datos de animales*

No se observó 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, aproximadamente 16 y 32 veces la DMRH en

una base de mg/m<sup>2</sup> en un sujeto de 50 kg. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis de efecto adverso no observada fue de 30 mg/kg/día administrada durante 36 días, aproximadamente 2 veces la MRHD en una base de mg/m<sup>2</sup> en un sujeto de 50 kg.

### **Lactancia**

#### *Resumen de riesgos*

VIAGRA no está indicado para su uso en mujeres.

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 amamantado, o los efectos sobre la producción de leche.

### **Uso pediátrico**

El VIAGRA no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. La seguridad y la eficacia no se han establecido en pacientes pediátricos.

### **Uso geriátrico**

Los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más) tuvieron un clearance reducido de sildenafil, lo que resultó en valores de ABC en plasma aproximadamente 84% y 107% más altos de sildenafil y su metabolito N-desmetil activo, respectivamente, en comparación con los observados en voluntarios jóvenes sanos (18-45 años) (ver Propiedades Farmacológicas). Debido a las diferencias de edad en la unión a proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente en el ABC del sildenafil libre (no unido) y su metabolito N-desmetil activo fue del 45% y 57%, respectivamente (ver Propiedades Farmacológicas).

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

Sin embargo, dado que los niveles plasmáticos más altos pueden aumentar la incidencia de reacciones adversas, se debe considerar una dosis inicial de 25 mg en sujetos mayores debido a la mayor exposición sistémica (ver Posología y Método de Administración)

### **Insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de dosis para 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), se redujo el clearance de sildenafil, lo que resultó en una mayor exposición plasmática de sildenafil (~2 veces), aproximadamente el doble de C<sub>max</sub> y ABC. Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (ver Posología y Método de Administración y Propiedades Farmacológicas)

### **Deterioro hepático**

En voluntarios con insuficiencia hepática (Child-Pugh Clase A y B), el clearance de sildenafil se redujo, lo que resultó en una mayor exposición plasmática de sildenafil (47% para C<sub>max</sub> y 85% para ABC). No se ha estudiado la farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática (ver Posología y Método de Administración y Propiedades Farmacológicas)

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se describen con más detalle en otras secciones del prospecto

- Cardiovascular (ver Advertencias y Precauciones)
- Erección prolongada y priapismo (ver Advertencias y Precauciones)
- Efectos en el ojo (ver Advertencias y Precauciones)
- Pérdida auditiva (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipotensión cuando se administra conjuntamente con alfabloqueantes o antihipertensivos (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones adversas con el uso concomitante de ritonavir (ver Advertencias y Precauciones)
- Combinación con otros inhibidores PDE5 u otras terapias de disfunción eréctil (ver Advertencias y Precauciones)
- Efectos sobre el sangrado (ver Advertencias y Precauciones)
- Asesoramiento a pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual (ver Advertencias y Precauciones)

Las reacciones adversas más comunes reportadas en ensayos clínicos (>2%) fueron dolor de cabeza, enrojecimiento, dispepsia, visión anormal, congestión nasal, dolor de espalda, mialgia, náuseas, mareos y erupción cutánea.

### **Experiencia en Estudios 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.

Durante los estudios clínicos llevados a cabo en todo el mundo, VIAGRA se administró a más de 3700 pacientes (de 19 a 87 años de edad). Más de 550 pacientes fueron tratados por más de 1 año.

En los estudios clínicos controlados con placebo, el índice de interrupciones debidas a reacciones adversas de VIAGRA (2,5%) no fue significativamente diferente del correspondiente al 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 mejor el régimen de dosificación recomendado, fue similar a la de los estudios de dosis fija. A dosis superiores al rango de dosis recomendado, las reacciones adversas fueron similares a los detallados en la Tabla 2 a continuación, pero generalmente son más frecuentes.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas por  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con VIAGRA y más frecuentes que con placebo de dosis fija en 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%
Náuseas	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 en forma 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 controlados con placebo de 2 a 26 semanas de duración, los pacientes tomaron VIAGRA al menos una vez por semana, y se comunicaron las siguientes reacciones adversas:

Tabla 3. 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 abandonó debido a visión anormal.

Los eventos que se mencionan a continuación se presentaron en  $< 2\%$  de los pacientes de estudios clínicos controlados; la relación causal con VIAGRA es incierta. Los fenómenos informados incluyen aquellos con una relación verosímil con el uso de la droga; se omiten eventos menores e informes demasiado imprecisos como para ser significativos:

#### **Cuerpo en general**

Edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor torácico, traumatismo accidental.

#### **Cardiovasculares**

Angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

#### **Digestivos**

Vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad de boca, pruebas funcionales hepáticas anormales, hemorragia rectal, gingivitis.

#### **Sanquíneos y linfáticos**

Anemia y leucopenia.

#### **Metabólicos y nutricionales**

Sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucémica, hipernatremia.

#### **Musculoesqueléticos**

Artritis, artrosis, mialgia, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

#### **Nerviosos**

Ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesias, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipoestesia.

#### **Respiratorios**

Asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento del esputo, aumento de la tos.

#### **Piel y apéndices**

Urticaria, herpes simplex, prurito, sudoración, úlceras de la piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

#### **Sensorios**

Disminución o pérdida repentina de la audición, midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acúfenos, dolor ocular, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.

#### **Urogenitales**

Cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, aumento del tamaño mamario, incontinencia urinaria, eyaculaciones anormales, 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.

#### **Experiencia posterior a la comercialización**

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.

#### **Cardiovascular y Cerebrovascular**

Luego de la comercialización, asociados temporalmente con el uso de VIAGRA se han informado eventos cardiovasculares serios, cerebrovasculares y vasculares, incluyendo infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión, hemorragias intracerebral y subaracnoidea y hemorragia pulmonar. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardíaco preexistentes. Se informó que muchos de estos eventos ocurrieron durante o inmediatamente después de la actividad sexual y algunos ocurrieron luego de utilizar VIAGRA sin actividad sexual. Se informó que otros ocurrieron horas o días después de utilizar VIAGRA y realizar actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con VIAGRA, con la actividad sexual, con enfermedad cardíaca subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores (ver Advertencias y Precauciones para más información cardiovascular importante e Información para los Pacientes).

#### **Sanguíneo y linfático**

Crisis vaso-oclusiva: En un pequeño estudio, prematuramente terminado el estudio de VIAGRA (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 sildenafil para la disfunción eréctil no se conoce.

## **Nervioso**

Convulsiones, recurrencia de convulsiones, ansiedad y amnesia global transitoria.

## **Respiratorio**

Epixtasis

## **Sentidos especiales**

### Audición

Se han reportado durante la etapa de comercialización casos de disminución o pérdida repentina de la audición temporalmente asociados con el uso de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA. En algunos de los casos, se ha reportado que ciertas condiciones médicas y otros factores pueden también haber participado en los eventos adversos auditivos. En muchos casos, la información del seguimiento médico fue limitada. No es posible establecer si estos eventos reportados están directamente relacionados con el uso de VIAGRA, con factores de riesgo subyacentes de pérdida de la audición del paciente o con otros factores (ver Información para los pacientes).

### Oculares

Diploía, pérdida transitoria de la visión/ reducción de la visión, enrojecimiento ocular o inyección conjuntival, ardor ocular, aumento de presión ocular, enfermedad vascular o sangrado de la retina, edema de la retina, desprendimiento/tracción vítrea.

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), una causa de disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión, se ha informado raramente después de la comercialización en asociación temporal con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido VIAGRA. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo anatómicos o vasculares subyacentes para desarrollar NOIA-NA, incluidos, entre otros: baja relación copa/disco ("disco lleno"), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo (ver Advertencias y Precauciones e información para pacientes).

### Urogenital

Erección prolongada, priapismo (ver Advertencias y Precauciones, e Información para los Pacientes) y hematuria.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

En estudios de dosis únicas de hasta 800 mg realizados en voluntarios sanos, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis menores, aún cuando se encontraron incidencias y gravedad aumentadas. En caso de sobredosis deben adoptarse medidas estandarizadas de apoyo según sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere el clearance, ya que el sildenafil se halla fuertemente unido a proteínas plasmáticas y no es eliminado por orina. En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

## **Información para los pacientes**

### **Nitratos**

Los médicos deben conversar con los pacientes acerca de la contraindicación de VIAGRA con la utilización regular y/o intermitente de donadores de óxido nítrico, tales como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier de sus formas (ver Contraindicaciones)

### **Estimuladores de la guanilato ciclasa (CG)**

Los médicos deben advertir a los pacientes no utilizar sildenafil con estimuladores de la guanilato ciclasa, como por ejemplo riociguat, ya que su uso está contraindicado (ver Contraindicaciones).

### **Consideraciones cardiovasculares**

Los médicos deben discutir con los pacientes acerca del riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes. Se debe aconsejar a los pacientes que presenten síntomas (por ejemplo, angina de pecho, mareos, náuseas) al comenzar la actividad sexual que se abstengan de proseguir con la misma y que discutan el episodio con su médico (ver Advertencias y Precauciones).

### **Uso concomitante con medicamentos que inhiben la presión sanguínea**

Los médicos deben informar a los pacientes sobre la posibilidad de que VIAGRA aumente el efecto de disminución de la presión arterial de los alfabloqueantes y los medicamentos antihipertensivos. La administración simultánea de dosis de VIAGRA y un alfabloqueante puede provocar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando VIAGRA se coadministra con alfabloqueantes, los pacientes deben estar estables con la terapia de alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA y VIAGRA debe iniciarse con la dosis más baja (ver Advertencias y Precauciones).

### **Pérdida repentina de la visión**

Los médicos deben aconsejar a los pacientes suspender el empleo de todos los inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y buscar atención médica en el caso de presentarse una pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. Tal evento puede ser signo de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), una causa de visión disminuida incluyendo pérdida permanente de la visión, que ha sido informada raramente durante la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores PDE5. Los médicos deben también advertir a sus pacientes sobre el creciente riesgo de NOIA-NA en individuos con disco óptico "lleno" aunque la evidencia es insuficiente para apoyar el estudio de usuarios potenciales de inhibidores de PDE5, incluido el VIAGRA, para esta condición poco común (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

### **Pérdida repentina de la audición**

El médico debe aconsejar a los pacientes suspender la toma de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y procurar de inmediato atención médica en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Se ha reportado una asociación temporal entre estos eventos, que pueden estar acompañados de acúfenos y mareos, y el uso de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA. No es posible establecer si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores PDE5 o con otros factores (ver Reacciones Adversas y Advertencias y Precauciones).

### **Priapismo**

Los médicos deben advertir a los pacientes que después de la aprobación de VIAGRA se han informado infrecuentemente erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración). En el caso de una erección que persiste por más de 4 horas, el paciente debe recurrir a asistencia médica inmediata. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida permanente de potencia (ver Advertencias y Precauciones).

### **Evite el uso con otros inhibidores de PDE5**

Los médicos deben advertir a los pacientes no utilizar sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, u otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contengan sildenafil. La seguridad y la eficacia de la combinación de sildenafil con otros inhibidores PDE5 u otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado (ver Advertencias y Precauciones).

### **Enfermedades de transmisión sexual**

El uso de VIAGRA no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Debe tenerse en cuenta el asesoramiento a los pacientes acerca de las medidas de protección necesarias para cuidarse de las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (ver Advertencias y Precauciones).

### **CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente (15-30 °C).

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento**

*“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”.*

### **PRESENTACIONES**

VIAGRA 50 mg: Envases con 4 comprimidos recubiertos.

VIAGRA 100mg: Envases con 1 o 4 comprimidos recubiertos.

Elaborado en México por Pfizer S.A. de C.V. (Toluca)

Importa y representa Warner Lambert del Uruguay S.A. – Dr. Luis Bonavita 1266 of. 504 – WTC Torre IV - Montevideo  
DT: QF Laura Conti

LPD: 21/Dic/2017