

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Revathio®**  
Sildenafil  
Tabletas  
20 mg

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Revathio®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sildenafil

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Tabletas

Cada tableta contiene:

Citrato de sildenafil equivalente a 20 mg

de sildenafil

Excipiente cbp 1 Tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las tabletas de Revathio están indicadas para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Revathio ha demostrado mejorar la capacidad de ejercitarse, retrasa el empeoramiento clínico y reducir la tensión arterial pulmonar media.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades farmacocinéticas

##### Absorción:

El sildenafil se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de un período que varía entre los 30 y los 120 minutos (un promedio de 60 minutos) de la dosis oral en estado de ayuno. El sildenafil tiene una biodisponibilidad oral absoluta promedio de 41% (rango entre 25-63%). Luego de una dosificación oral tres veces al día de sildenafil, la exposición sistémica (ABC) y las  $C_{max}$  aumentan en proporción a la dosis (20-40 mg). Luego de la dosis oral de 80 mg tres veces al día se observa un aumento más que proporcional a la dosis en los niveles de sildenafil en el plasma.

Cuando el sildenafil se administra con alimento, el promedio de absorción se reduce, presentándose un retardo promedio de 60 minutos en el  $T_{max}$  y una disminución en promedio de 29% en la  $C_{max}$ ; sin embargo, el grado de absorción no fue significativamente afectado [la exposición sistémica (ABC) disminuyó 11%].

##### Distribución:

El promedio del volumen de distribución en estado estable ( $V_d$ ) de sildenafil es de 105 L, lo que demuestra su distribución en los tejidos. Luego de la administración oral de 20 mg tres veces al día,

el promedio de las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil en estado estable es de 113 ng/mL aproximadamente. Ya que el sildenafil y su principal metabolito circulante, el N-desmetilo, se unen a las proteínas plasmáticas aproximadamente en 96%, La unión con las proteínas es independiente de las concentraciones totales del medicamento.

Basado en mediciones de sildenafil en semen en pacientes saludables 90 minutos después de la dosificación, menos del 0.0002% (un promedio de 182 ng) de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

#### Metabolismo:

El sildenafil es eliminado principalmente a través de la isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria). El principal metabolito circulante proviene de la N-desmetilación del sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* por PDE5 aproximadamente de 50% del medicamento original. En pacientes sanos, las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de aquellas observadas en el sildenafil. El metabolito N-desmetilo se metaboliza posteriormente con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. Sin embargo, en pacientes con HAP la relación de UK-103.320 con el sildenafil es mayor. Las concentraciones plasmáticas del metabolito N-desmetilo son aproximadamente el 72% de las del sildenafil luego de la dosis de 20 mg tres veces al día (lo que resulta en una contribución de 36% a los efectos farmacológicos del sildenafil). Los efectos posteriores de eficacia se desconocen.

#### Eliminación:

La depuración corporal total del sildenafil es de 41 L/h con una vida media de fase terminal de 3-5 horas. Luego de la administración oral o intravenosa, el sildenafil es excretado en forma de metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada vía oral) y en menor grado en la orina (aproximadamente 13% de la dosis administrada vía oral).

### **La farmacocinética en grupos de pacientes especiales**

#### *Ancianos:*

En pacientes sanos de edad avanzada (65 años o mayores), se observó una disminución en la depuración de sildenafil, con concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilo de aproximadamente 90% en comparación con aquellas observadas en pacientes más jóvenes (18-45 años). Debido a la diferencia de edades en la unión de las proteínas plasmáticas, los aumentos correspondientes en las concentraciones plasmáticas libres de sildenafil fueron de 40% aproximadamente.

#### *Insuficiencia renal:*

La farmacocinética del sildenafil no resultó afectada después de administrar una dosis única de 50 mg por vía oral en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina 30-80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: <30 mL/min) la depuración de sildenafil se redujo, aumentando aproximadamente al doble la exposición sistémica (100%) y la  $C_{max}$  (88%) en comparación con los pacientes en edades similares sin insuficiencia renal. Además, los valores del metabolito N-desmetilo en la exposición sistémica y la  $C_{max}$  aumentaron significativamente en 200% y 79%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos que sufrían de insuficiencia renal normal.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes voluntarios con cirrosis hepática leve o moderada (Child-Pugh clase A y B la depuración del sildenafil se redujo, incrementándose la exposición sistémica ABC (84%) y la  $C_{max}$  (47%) en comparación con pacientes en edades similares sin insuficiencia hepática. La farmacocinética del sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) no se han estudiado.

#### Farmacocinética de la población:

La edad, género, raza y función hepática y renal se incluyeron como factores en el modelo de la farmacocinética de la población para evaluar la farmacocinética en los pacientes con HAP. El grupo

de datos disponible para la evaluación farmacocinética de la población contiene un amplio rango de datos demográficos y de parámetros de laboratorio asociados con la función hepática y renal.

Ninguno de los factores relacionados con la demografía, la función renal o hepática tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del sildenafil en pacientes con HAP.

En pacientes con HAP el promedio de las concentraciones en estado estable fue 20% y 50% mayor con las dosificaciones estudiadas de 20-80 mg tres veces al día en comparación con los pacientes sanos. Se observó una duplicación de la  $C_{min}$  en comparación con los pacientes sanos. Ambos resultados sugieren una depuración menor y/o una biodisponibilidad oral del sildenafil en pacientes con HAP en comparación con los pacientes sanos.

### **Propiedades Farmacodinámicas**

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de PDE5 específico del GMPc, la enzima que es responsable de la degradación del GMPc. Además de la presencia de esta enzima en los cuerpos cavernosos del pene, PDE5 también está presente en la vasculatura pulmonar. Por lo tanto, sildenafil aumenta el GMPc en las células del músculo liso vascular pulmonar provocando relajación. En pacientes con HAP esto puede provocar vasodilatación del lecho vascular pulmonar, y a un menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Los estudios *in vitro* demostraron que sildenafil es selectivo para PDE5. Su efecto es más potente en PDE5 que en cualquier otra fosfodiesterasa conocida. Hay una selectividad 10 veces mayor sobre PDE6, que participa en la vía de fototransducción en la retina. Hay una selectividad de 80 veces sobre PDE1, y superior a 700 veces sobre PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. En particular, sildenafil tiene selectividad superior a 4000 veces para PDE5 sobre PDE3, la isoforma de la fosfodiesterasa AMPc específica que participa en el control de la contractilidad cardíaca.

Sildenafil provoca disminuciones leves y transitorias en la presión arterial sistémica que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución media máxima en la presión arterial sistólica en posición supina después de la dosificación oral de 100 mg de sildenafil fue 8.3 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en posición supina fue 5.3 mmHg.

Después de la dosificación crónica de 80 mg tres veces al día a voluntarios de sexo masculino sanos, el cambio promedio más grande desde el período inicial de la presión arterial sistólica en posición supina fue una disminución de 9.0 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en posición supina fue una disminución de 8.4 mmHg.

Después de la dosificación crónica de 80 mg tres veces al día a pacientes con hipertensión sistémica, el cambio medio desde el período inicial en la presión arterial diastólica y sistólica fue una disminución de 9.4 mmHg y 9.1 mmHg, respectivamente.

Después de la dosificación crónica de 80 mg tres veces al día a pacientes con HAP se observaron efectos menores sobre la reducción de la presión arterial (una reducción en la presión diastólica y sistólica de 2 mmHg). Esto se puede deber a las mejoras en el rendimiento cardíaco como consecuencia de los efectos benéficos de sildenafil sobre la resistencia vascular pulmonar.

Las dosis orales únicas de sildenafil hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos de relevancia clínica en el ECG. Después de la dosificación crónica de 80 mg tres veces al día a pacientes con HAP, no se informaron efectos de relevancia clínica en el ECG.

En un estudio de los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con arteriopatía coronaria severa (CAD) (estenosis >70% de al menos una arteria coronaria), las presiones arteriales medias sistólicas y diastólicas en reposo disminuyeron 7% y 6%, respectivamente, en comparación con el período inicial. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó 9%. Sildenafil no mostró efectos sobre el rendimiento cardíaco y no deterioró el flujo sanguíneo en las arterias coronarias contraídas.

Se detectaron diferencias transitorias y leves en la percepción del color (azul/verde) en algunos sujetos utilizando la prueba Farnsworth-Munsell de 100 tonalidades 1 hora después de una dosis de

100 mg, sin efectos evidentes 2 horas después de la dosis. El mecanismo propuesto para este cambio en la percepción del color está relacionado con la inhibición de PDE6, que está involucrado en la cascada de fototransducción de la retina. Sildenafil no tiene efecto sobre la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, electroretinogramas, la presión intraocular, o la pupilometría. En un estudio controlado con placebo de tamaño pequeño de pacientes con degeneración macular temprana relacionada con la edad y documentada (n=9), sildenafil (dosis única, 100 mg) no demostró cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, rejilla de Amsler, luz de tráfico simulada de la percepción del color, perímetro Humphrey y fotoestrés).

#### *Eficacia en pacientes adultos con HAP*

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en 278 pacientes con HAP primario, HAP asociado con enfermedad del tejido conectivo (ETC)) y HAP después de la reparación quirúrgica de lesiones congénitas al corazón. Los pacientes fueron aleatorizados en uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg o sildenafil 80 mg, tres veces al día. De los 278 pacientes aleatorizados, 277 pacientes recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio. La población del estudio constó de 68 (25%) hombres y 209 (75%) mujeres con edad media de 49 años (rango: 18 a 81 años) y distancia caminada en 6 minutos (6MWD) inicial entre 100 y 450 metros (media: 344 metros). A 175 pacientes (63%) incluidos se les diagnosticó hipertensión pulmonar primaria, 84 (30%) fueron diagnosticados con HAP asociado con ETC) y 18 (7%) de los pacientes fueron diagnosticados con HAP después de la reparación quirúrgica de lesiones congénitas al corazón. La mayoría de los pacientes fueron Clase II Funcional de la OMS (107; 39%) o III (160; 58%); menos pacientes fueron Clase I (1; 0.4%) o IV (9; 3%) en el período inicial. No se estudió a pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo <45% o fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo <0.2.

Se añadió sildenafil (o placebo) al tratamiento de apoyo de los pacientes, que pudo haber incluido una combinación de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos y/u oxígeno. No se permitió la administración de prostaciclina, análogos de prostaciclina ni antagonistas del receptor de endotelina, tampoco la suplementación de arginina. Se excluyó del estudio a aquellos pacientes que no respondieron previamente al tratamiento con bosentán.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el período inicial en la Semana 12 en 6MWD. Se observó un aumento de importancia estadística en 6MWD en los 3 grupos de dosis de sildenafil, en comparación a aquellos con placebo. Los aumentos corregidos del placebo en la distancia a pie fueron 45 metros ( $p < 0.0001$ ), 46 metros ( $p < 0.0001$ ) y 50 metros ( $p < 0.0001$ ) para sildenafil 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. No hubo diferencia significativa en el efecto entre las dosis de sildenafil.

La mejoría en la distancia a pie fue visible después de 4 semanas de tratamiento y este efecto se mantuvo en las Semanas 8 y 12. Los efectos medios del tratamiento mostraron mejoría de forma coherente en 6MWD en todos los grupos de sildenafil, en comparación con placebo en todas las subpoblaciones definidas previamente en función de los datos demográficos, las regiones geográficas, las características de la enfermedad (en particular, los efectos fueron similares entre los grupos de clase funcional de la OMS y las etiologías) y los parámetros iniciales (prueba de caminata y hemodinámica).

Cuando se analizó por clase funcional de la OMS, se observó un aumento de importancia estadística en 6MWD en el grupo de dosis de 20 mg. Para la clase II y clase III, se observaron aumentos corregidos del placebo de 49 metros ( $p = 0.0007$ ) y 45 metros ( $p = 0.0031$ ), respectivamente.

Los pacientes en todas las dosis de sildenafil alcanzaron una reducción de importancia estadística en la presión arterial pulmonar media (PAPm), en comparación con aquellos en placebo. Los efectos del tratamiento corregido por el placebo fueron -2.7 mmHg ( $p = 0.04$ ), -3.0 mmHg ( $p = 0.01$ ) y -5.1 mmHg ( $p < 0.0001$ ) para sildenafil 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. No hubo diferencia significativa en el efecto entre las dosis de sildenafil. También se observaron mejorías en la resistencia vascular pulmonar (PVR), la presión auricular derecha (RAP) y el rendimiento cardíaco. Los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica fueron insignificantes. La reducción en la PVR fue proporcionalmente mayor que la reducción en la resistencia vascular sistémica (SVR). La incidencia de eventos de empeoramiento clínico (en particular,

hospitalizaciones debido a HAP) mostró una tendencia favorable en los grupos de tratamiento con sildenafil. Un mayor porcentaje de pacientes en cada una de las dosis de sildenafil (28%, 36% y 42% de los sujetos con sildenafil de 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente) mostró una mejoría en al menos 1 clase funcional de la OMS en el período de 12 semanas, en comparación con el placebo (7%). También se observaron mejorías en los parámetros de la calidad de vida, en especial en dominios de funcionamiento físico, y se observó una tendencia favorable en la escala de disnea de Borg en pacientes tratados con sildenafil, en comparación con el placebo. El porcentaje de sujetos que tuvieron una incorporación de una clase de medicamento de apoyo fue mayor en el grupo de placebo (20%), en comparación con los grupos de tratamiento activos (13% en sildenafil 20 mg; 16% en sildenafil 40 mg y 10% en sildenafil 80 mg).

#### Datos de Supervivencia a Largo Plazo

Los pacientes inscritos en el estudio fundamental fueron elegibles para ingresar a un estudio de extensión, abierto y a largo plazo. Se trató a un total de 207 pacientes con Revathio en el estudio fundamental, y se evaluó su estado de supervivencia a largo plazo durante un mínimo de 3 años. En esta población, los estimados de Kaplan-Meier de 1, 2 y 3 años de supervivencia fueron 96%, 91% y 82%, respectivamente. La supervivencia en los pacientes de la clase funcional II de la OMS en el período inicial a los 1, 2 y 3 años fue 99%, 91% y 84%, respectivamente, y para pacientes de clase funcional III de la OMS en el período inicial fue 94%, 90% y 81%, respectivamente.

#### *Eficacia en pacientes adultos con HAP (cuando se administra en combinación con epoprostenol)*

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en 267 pacientes con HAP que fueron estabilizados con epoprostenol intravenoso. Entre los pacientes con HAP, se incluyó a aquellos con HAP primaria y HAP asociada con ETC). Los pacientes fueron aleatorizados al placebo o sildenafil (en una titulación fija desde 20 mg a 40 mg y luego 80 mg, tres veces al día) cuando se administraron en combinación con epoprostenol intravenoso. El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el período inicial en la Semana 16 en 6MWD. Hubo un beneficio de importancia estadística de sildenafil, en comparación con placebo en 6MWD. El cambio medio desde el período inicial en la Semana 16 fue 30,1 m del grupo con sildenafil, en comparación con 4.1 m del grupo con placebo, proporcionando una diferencia del tratamiento ajustado de 26.0 m (IC del 95%: 10.8; 41.2) ( $p= 0.0009$ ). Los pacientes con sildenafil alcanzaron una reducción de importancia estadística en la presión arterial pulmonar media (PAPm), en comparación con aquellos con placebo. Se observó un tratamiento corregido con placebo de -3.9 mmHg a favor de sildenafil (IC del 95%: -5.7; -2.1) ( $p= 0.00003$ ).

#### Retraso en el Empeoramiento Clínico

El tratamiento con sildenafil retrasó de forma significativa el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP, en comparación con placebo ( $p= 0.0074$ ) con estimados de Kaplan-Meier (K-M) que demuestran que los pacientes con placebo tenían 3 veces más probabilidades de presentar un evento (consulte la Tabla 1). El tiempo hasta el empeoramiento clínico se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de un evento de empeoramiento clínico (muerte, trasplante de pulmón, inicio del tratamiento con bosentán, o deterioro clínico que requiere un cambio en el tratamiento con epoprostenol). Veintitrés (23) sujetos presentaron eventos de empeoramiento clínico en el grupo con placebo (17.6%), en comparación con 8 sujetos en el grupo con sildenafil (6.0%).

<b>Tabla 1: Empeoramiento Clínico</b>		
	Placebo (N=131)	Revathio (N=134)
Cantidad de sujetos con evento de empeoramiento clínico, n (%)	23 (17.6)	8 (6.0)
Proporción con empeoramiento (estimados de K-M) Intervalos de Confianza del 95%	0.187 (0.12–0.26)	0.062 (0.02–0.10)

#### Eficacia y seguridad en pacientes adultos con HAP (cuando se administra en combinación con bosentán)

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en 103 sujetos con HAP que estaban en tratamiento con bosentán durante un mínimo de tres meses. Entre los pacientes con HAP se incluyó a aquellos con HAP primaria, y HAP asociada con ETC). Los pacientes fueron aleatorizados al placebo o sildenafil (20 mg tres veces al día) en combinación con bosentán (62.5 a 125 mg dos veces al día). El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el período inicial en la Semana 12 en 6MWD. Los resultados indican que no hay diferencia significativa en el cambio medio desde el período inicial en 6MWD observado entre sildenafil 20 mg y el placebo (13.62 m y 14.08 m, respectivamente).

Se observaron diferencias en 6MWD entre pacientes con HAP primaria y HAP asociada con ETC). Con respecto a los sujetos con HAP primaria (67 sujetos), los cambios medios desde el período inicial fueron 26.39 m y 11.84 m para los grupos con sildenafil y placebo, respectivamente. Sin embargo, en sujetos con HAP asociada con ETC) (36 sujetos) los cambios medios desde el período inicial fueron -18.32 m y 17.50 m para los grupos con sildenafil y placebo, respectivamente.

En general, los eventos adversos fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (sildenafil más bosentán frente a bosentán por sí solo) y coherentes con el perfil de seguridad conocido de sildenafil cuando se administró como monoterapia (consulte las secciones *Dosis y vía de administración*, *Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género*).

## 6. CONTRAINDICACIONES

La administración concomitante con donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

La administración concomitante con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores guanilato ciclasa, está contraindicada ya que puede potencialmente producir hipotensión sintomática.

Hipersensibilidad a los componentes activos o a cualquiera de los excipientes.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Advertencias especiales y precauciones de uso

#### Acción vasodilatadora

El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras que ocasionan bajas leves y transitorias de la presión arterial (Ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). Antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes que presentan ciertas condiciones subyacentes podrían verse afectados desfavorablemente por tales efectos vasodilatadores, por ejemplo, los pacientes con hipotensión en reposo (tensión <90/50 mmHg), pacientes con disminución de líquidos, obstrucción severa del flujo a través del ventrículo izquierdo o disfunción autónoma.

#### Factores de riesgo cardiovascular

Los acontecimientos cardiovasculares serios, incluyendo el infarto del miocardio, la muerte cardíaca repentina, la arritmia ventricular, la hemorragia cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio han sido reportados post-comercialización con asociación temporal al uso del sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Muchos de estos acontecimientos fueron reportados de ocurrir durante o poco después de la actividad sexual, y algunos fueron divulgados de ocurrir poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. Otros fueron reportados de haber ocurrido al tener horas a días después del uso del sildenafil y de la actividad sexual. No es posible determinarse si estos acontecimientos están relacionados directamente con el sildenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o con otros factores.

#### Eventos visuales

Se ha informado en raras ocasiones durante la post-comercialización sobre neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que es una rara condición que causa disminución o pérdida de la visión, con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido sildenafil.

La mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo tales como una baja relación copa/disco (disco óptico poblado o "crowded"), más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. Un estudio observacional evaluó si el uso episódico de inhibidores PDE5 (como clase), típico del tratamiento de la disfunción eréctil, estaba asociado con la aparición aguda de NOIANA. Los resultados sugieren un aumento de aproximadamente el doble en el riesgo de NOIANA dentro de 5 vidas medias del uso del inhibidor PDE5.<sup>3,7</sup> Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIANA es de 2.5-11.8 casos por 100,000 hombres en edades  $\geq 50$  por año en la población general. Debe advertirse a los pacientes de que en caso de pérdida súbita de la visión, dejen de tomar sildenafil y consulten un médico inmediatamente.

Los individuos que ya han experimentado NOIANA tienen un aumento en el riesgo de recurrencia de NOIANA. Por lo tanto, los médicos deben discutir el riesgo con estos pacientes y si podrían verse afectados de manera adversa por el uso de inhibidores PDE5. Los inhibidores PDE5, incluido sildenafil deben emplearse con precaución en estos pacientes y únicamente cuando los beneficios anticipados superen los riesgos.

#### Alfabloqueadores

La administración concomitante de sildenafil a pacientes que reciban tratamiento con bloqueadores alfa pueden causar hipotensión sintomática en individuos susceptibles (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*). Para disminuir el potencial de desarrollo de hipotensión postural, los pacientes deben recibir una terapia hemodinámicamente estable de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Los especialistas deben informar a los pacientes acerca de las acciones a tomar en caso de que se presenten síntomas de hipotensión postural.

#### Enfermedad venooclusiva

Los vasodilatadores pulmonares podrían empeorar significativamente el estado cardiovascular de pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Dado que no existen estudios clínicos sobre la administración de Revathio a pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar, no es recomendable la administración de Revathio a dichos pacientes.

#### Retinitis pigmentosa

La seguridad del sildenafil no ha sido estudiada en pacientes que padezcan de desórdenes degenerativos hereditarios de la retina como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen desórdenes degenerativos hereditarios de fosfodiesterasas retinales), por lo tanto, Revathio debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

#### Alteraciones hemorrágicas

Los estudios con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio *in vitro*. No existe información de seguridad sobre la administración del sildenafil a pacientes con alteraciones hemorrágicas o ulceración péptica activa. Por lo tanto, el sildenafil debe ser administrado con precaución a dichos pacientes.

#### Priapismo

El sildenafil debe ser usado con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con condiciones que pudiesen predisponerlos al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con el consumo de sildenafil en la experiencia postcomercialización. En el caso de que una erección persista durante más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. Si no se trata el priapismo inmediatamente, puede producirse un daño en el tejido peneal y una pérdida de potencia permanente.

#### Antagonistas de la vitamina K

La incidencia de epistaxis fue mayor en pacientes con HAP posterior a alguna enfermedad del tejido conjuntivo (ETC) (sildenafil 12.9%, placebo 0%) en comparación con pacientes con hipertensión pulmonar primaria (sildenafil 3%, placebo 2.4%) y fue mayor en pacientes tratados con sildenafil que a su vez recibían un tratamiento concomitante con antagonistas orales de la vitamina K (8.8% vs. 1.7% sin un tratamiento concomitante con antagonista de la vitamina K).

#### Deterioro de la audición

La disminución o pérdida de la audición repentina se ha reportado en una pequeña cantidad de casos post-comercialización y estudios clínicos con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluyendo sildenafil. La mayor parte de estos pacientes tenían factores de riesgo para la disminución o la pérdida de la audición repentina. No se ha hecho ninguna relación causal entre el uso de los inhibidores PDE5 y disminución repentina o pérdida auditiva. En caso de la disminución o de pérdida de la audición repentina los pacientes deben ser aconsejados para dejar de tomar el sildenafil y consultar al médico inmediatamente.

#### Administración de sildenafil con bosentán

En un estudio de pacientes con HAP (HAP primaria y HAP secundaria asociada con la ETC) sobre el tratamiento de base con bosentán, no se demostró un aumento del beneficio (distancia caminada en 6 minutos) de sildenafil coadministrado con bosentán en relación con el bosentán solo. Los resultados de la distancia caminada en 6 minutos eran diferentes entre la HAP primaria y la HAP asociada con la ETC. El resultado medio de la combinación de sildenafil y bosentán tuvo peores resultados numéricos que el bosentán solo en los pacientes con HAP asociada con la ETC, aunque obtuvo mejores resultados numéricos que el bosentán solo en los pacientes con HAP primaria. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben recurrir a su criterio para evaluar la respuesta clínica cuando se coadministra sildenafil con bosentán en la HAP primaria. No se recomienda la administración combinada de sildenafil y bosentán en pacientes con HAP asociada con la ETC (ver la sección *Farmacocinética y farmacodinamia*).

#### Administración concomitante con otros inhibidores de PDE5

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del sildenafil cuando se coadministra con otros productos inhibidores de PDE5, incluido el sildenafil, en pacientes con HAP; por lo que no se recomienda esta administración concomitante.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada**

Debido a que se reportaron mareo y visión alterada en estudios clínicos con sildenafil, los pacientes deben conocer la forma en que Revathio puede afectarlos antes de conducir un vehículo o de operar maquinaria. El efecto de sildenafil en la capacidad de conducir y usar maquinarias no ha sido estudiado.

### **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

#### **Embarazo**

No existen datos sobre el uso de sildenafil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo y desarrollo embrio-fetal. Estudios en animales han demostrado toxicidad con respecto al desarrollo postnatal (ver sección Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Debido a la falta de datos, Revathio no debe ser usado en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario

#### **Lactancia**

No existen estudios bien controlados y adecuados en mujeres lactantes. Los datos limitados indican que sildenafil y su metabolito activo se excretan en la leche materna a niveles muy bajos. No se espera que las cantidades ingeridas por el lactante amamantado provoquen efectos adversos. Los prescriptores deberían evaluar cuidadosamente la necesidad clínica de la madre de consumir Revathio y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado.

### **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

#### **Datos clínicos**

En el estudio pivotal controlado con placebo de Revathio sobre HAP, un total de 207 pacientes fueron tratados con Revathio con dosis diarias que iban de 20 mg a 80 mg tres veces al día y 70



pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La frecuencia total de la discontinuación en pacientes tratados sildenafil en la dosis diaria recomendada de 20 mg tres veces al día (el 2.9%) era baja e igual que el placebo (el 2.9%). Los 259 sujetos que terminaron el estudio pivotal entraron a un estudio de extensión a largo-plazo. Dosis de hasta 80 mg tres veces al día fueron estudiadas y después de 3 años 87% de los 183 pacientes en tratamiento se encontraban recibiendo 80 mg de Revathio tres veces al día.

Los efectos adversos más comúnmente reportados ( $\geq 10\%$ ) con la terapia de Revathio comparado con el placebo fueron cefalea, rubor, dispepsia, diarrea y dolor en las extremidades.

Los efectos adversos más comunes que se reportaron en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Revathio (diferencia  $> 1\%$ ) durante el ensayo pivotal controlado con placebo sobre HAP en dosis de 20, 40 u 80mg tres veces al día se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: reacciones adversas al medicamento reportadas en  $\geq 3\%$  de pacientes tratados con Revathio, y más comunes ( $> 1\%$  de diferencia) en pacientes que recibían una terapia con Revathio en el estudio pivotal controlado con placebo sobre HAP (en dosis de 20, 40 u 80mg tres veces al día)**

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	influenza
Trastornos psiquiátricos	insomnio
Trastornos del Sistema nervioso	cefalea
Trastornos oculares	molestia visual <sup>a</sup> , visión borrosa
Trastornos vasculares	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	epistaxis, tos <sup>a</sup> , congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dispepsia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades
Trastornos generales y condiciones de la zona de administración	pirexia <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Molestia visual, tos y pirexia entraron en el criterio indicado en A1481140, y basados en el juicio clínico han sido incluidos aun cuando en A1481140 y A1481141, no entraron dentro de los mismos criterios.

#### **Experiencia postcomercialización:**

En la experiencia postcomercialización, se informaron estas reacciones adversas adicionales con Revathio:

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: priapismo, aumento de erecciones (frecuencia desconocida).

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

A menos que se especifique otra cosa, los estudios de interacción con la droga han sido realizados en sujetos hombres, adultos, sanos usando sildenafil oral. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

#### **Efectos de otros medicamentos sobre el Sildenafil**

Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil es principalmente mediado por el citocromo P450 (CYP), las isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía secundaria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas podrían reducir la depuración del sildenafil y los inductores de estas isoenzimas podrían incrementar la depuración del sildenafil.

#### Estudios *in vivo*:

En un estudio llevado a cabo con pacientes masculinos saludables de administración concomitante de bosentán, un antagonista del receptor de la endotelina que es un inductor moderado de la CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente de la CYP2C19, (125 mg dos veces al día) con sildenafil en régimen permanente (80 mg tres veces al día) dio como resultado una disminución de la exposición sistémica del sildenafil en 62.6% en y una disminución de 55.4% en la  $C_{max}$  del sildenafil (Ver sección *Dosis y vía de administración*). La combinación de ambas drogas no lleva a cambios clínicamente significativos de la presión arterial (posición supina o de pie) y fue bien tolerada en pacientes saludables.

La administración concomitante con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, el cual es un inhibidor muy potente de la CYP3A4, en régimen permanente (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) dio como resultado un 300% (4 veces) de incremento en la  $C_{max}$  de sildenafil y un 1,000% (11 veces) de incremento en la exposición sistemática al sildenafil en plasma. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil estaban aún en aproximadamente en 200 ng/ml comparado con 5 ng/ml cuando el sildenafil se administró en dosis única. Esto es consistente con los marcados efectos del ritonavir en un amplio rango de sustratos de citocromo P450. En base a los resultados de la farmacocinética, no se recomienda la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (Ver sección *Dosis y vía de administración*).

La administración concomitante con saquinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, y un inhibidor de la CYP3A4, en régimen permanente (1,200 mg tres veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) dio como resultado un incremento de 140% en la  $C_{max}$  de sildenafil y un incremento de 210% en la exposición sistémica (ABC) al sildenafil. Para recomendaciones de la dosis, ver la sección *Dosis y vía de administración*. Se esperaría que los inhibidores más potentes de la CYP3A4 como el ketoconazol e itraconazol podrían tener efectos similares a los de ritonavir (Ver la sección *Dosis y vía de administración*).

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado de la CYP3A4, en régimen permanente (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un incremento de 182% en la exposición sistémica (ABC) del sildenafil. Para recomendaciones de la dosis, ver la sección *Dosis y vía de administración*

Se espera que los inhibidores de CYP3A4 como claritromicina, telitromicina y nefazodona tengan un efecto intermedio entre el de ritonavir y los inhibidores de CYP3A4 como saquinavir o eritromicina, se asume un aumento siete veces mayor en la exposición. Por lo tanto se recomienda ajustar la dosis cuando se usen estos inhibidores de CYP3A4 (Ver la sección *Dosis y vía de administración*)

En pacientes masculinos sanos, no hubo evidencia alguna de algún efecto de la azitromicina (500 mg diarios por 3 días) sobre la exposición sistémica,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , la constante de proporcionalidad de eliminación, o la vida media posterior del sildenafil o su metabolito circulante primario.

La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico de la CYP3A4, causó un incremento de 56% en las concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró concomitante con sildenafil (50 mg) a pacientes saludables.

Las dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil.

La administración concomitante de anticonceptivos orales (etinil estradiol 30 µg y levonorgestrel 150 µg) no afectaron la farmacocinética del sildenafil.

#### Análisis farmacocinéticos poblacionales

##### Inhibidores CYP3A4 y beta-bloqueadores

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de pacientes en estudios clínicos indicó una reducción de aproximadamente 30% en la depuración de sildenafil cuando se coadministró sildenafil con inhibidores moderados de CYP3A4 y reducciones de aproximadamente 34% en la depuración de sildenafil coadministrado con beta bloqueadores. La exposición a sildenafil sin medicación

concomitante ha demostrado ser 5 veces más alta a una dosis de 80 mg tres veces al día en comparación con su exposición a una dosis de 20 mg tres veces al día. Este rango de concentración cubre el aumento de exposición de sildenafil observado en estudios de interacciones medicamentosas diseñados específicamente con inhibidores CYP3A4 (excepto por inhibidores potentes tales como ketoconazol, itraconazol y ritonavir).

#### Inductores de CYP3A4

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de pacientes en estudios clínicos indicó un aumento de aproximadamente 3 veces en la depuración de sildenafil cuando se coadministró sildenafil con inductores de CYP3A4 leves, lo cual es consistente con el efecto de bosentán sobre la depuración de sildenafil en voluntarios sanos. Se espera que la administración concomitante de potentes inductores de CYP3A4 cause disminuciones sustanciales en los niveles en plasma de sildenafil.

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de sildenafil en pacientes adultos con HAP en ensayos clínicos que incluían un estudio de 12 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad del sildenafil oral 20 mg tres veces al día, sumado a una dosis estable de bosentán (62.5 mg – 125 mg dos veces al día) indicó una disminución en la exposición al sildenafil con la coadministración de bosentan, similar a la observada en los voluntarios sanos (ver las secciones *Dosis y vía de administración*, *Precauciones Generales* y *Farmacocinética y farmacodinamia*).

#### Efectos del sildenafil sobre otros medicamentos

##### *Estudios in vitro:*

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ( $IC_{50} > 150$  microM) del citocromo P450. No se espera que sildenafil afecte la farmacocinética de compuestos que sean sustratos de estas enzimas de CYP a concentraciones clínicamente relevantes.

##### *Estudios In vivo:*

Consistentemente con los efectos conocidos sobre la vía guanosín monofosfato cíclica (GMPc) (Ver la sección *Farmacocinética y Farmacodinamia*), el sildenafil probó potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos y su administración concomitante con donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas está, por lo tanto, contraindicada (Ver sección *Contraindicaciones*).

En tres estudios específicos de interacción droga-droga, el bloqueador alfa doxazosina (4 mg y 8mg) y el sildenafil (25 mg, 50 mg ó 100 mg) fueron administrados simultáneamente a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizados con terapia de doxazosina. En estas poblaciones de estudio, se observó un promedio de reducciones adicionales de la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, respectivamente, y un promedio de reducción de la presión arterial de pie de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administraron simultáneamente el sildenafil y la doxazosina a pacientes estabilizados con terapia de doxazosina, se reportaron de forma esporádica algunos casos de hipotensión postural sintomática. Estos reportes incluyeron mareos y aturdimientos, mas no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes bajo tratamiento de bloqueadores alfa podría conllevar a la hipotensión sintomática en algunos individuos susceptibles (ver sección *Precauciones generales*).

En un estudio de interacción específica, donde el sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipina en pacientes hipertensos, hubo en promedio una reducción máxima en la presión arterial sistólica en posición supina de 8 mmHg. El correspondiente promedio de reducción máxima en la presión arterial diastólica en posición supina fue 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión arterial fueron de magnitudes similares a las vistas cuando el sildenafil se administró sólo a pacientes saludables (Ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

No se observaron interacciones significativas cuando el sildenafil (50 mg) se administró concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), los cuales son metabolizados por la CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el incremento en el tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensivos del alcohol en pacientes saludables con un nivel máximo de alcohol, en promedio, de 80 mg/dl.

En un estudio realizado con pacientes saludables, el sildenafil en régimen permanente (80 mg tres veces al día) dio como resultado un incremento de 49.8% en la exposición sistemática al bosentán y un incremento de 42% en la  $C_{max}$  del bosentán (125 mg dos veces al día) (Ver sección *Dosis y vía de administración*).

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de un estudio con pacientes adultos con HAP sobre el tratamiento de base con bosentán (62.5 mg - 125 mg dos veces al día) indicó un aumento en el AUC del bosentan coadministrado con sildenafil en estado de equilibrio (20 mg tres veces al día) en una magnitud menor que la observada en los voluntarios sanos cuando se coadministra con sildenafil 80 mg tres veces al día (ver las secciones *Dosis y vía de administración* y *Farmacocinética y farmacodinamia*).

El sildenafil (100 mg en dosis única) no afectó el régimen permanente de la farmacocinética de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos de la CYP3A4.

El sildenafil no tiene un impacto clínicamente significativo sobre los niveles de plasma de los anticonceptivos orales (etinilestradiol 30 µg y levonorgestrel 150 µg).

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se conocen hasta la fecha

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

### Información de seguridad pre-clínica

La información pre-clínica no reveló ningún peligro para los humanos de acuerdo a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, intoxicación por repetidas dosis, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad a la reproducción.

En crías de ratas que fueron tratadas pre- y postnatalmente con 60 mg/kg de sildenafil, se observó una disminución en el tamaño de la camada, menor peso de las crías el día 1 y menor supervivencia al día 4 a exposiciones aproximadamente cincuenta veces la exposición esperada en humanos a 20 mg tres veces al día. Se observaron efectos en estudios no-clínicos a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la máxima exposición humana indicando poca relevancia para el uso clínico.

### Fertilidad

Los Datos no-clínicos revelaron que no existe riesgo especial para los humanos con base en estudios de fertilidad convencionales (Ver sección *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Adultos:

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. Las tabletas se deben tomar aproximadamente 6 a 8 horas antes con o sin comida.

### Poblaciones especiales

#### Ancianos (≥65 años):

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes ancianos.

#### Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y B). Revathio no ha sido probado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

Población pediátrica:

Revathio no es recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a que no se han concluido los estudios clínicos para evaluar su perfil de eficacia y seguridad.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos:

No se recomienda la administración concomitante de los inhibidores más potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

Puede que se requieran ajustes en la dosis de sildenafil si se administra junto a otros inductores de la CYP3A4 (ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*). Sin embargo, no hay datos que respalden el aumento de la dosis de sildenafil combinado con bosentan (ver las secciones *Precauciones generales, Interacciones medicamentosas y de otro género, y Farmacocinética y farmacodinamia*).

#### 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

**Sobredosis**

En estudios realizados con una sola dosis de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a aquellos observados con dosis menores, pero las tasas de incidencia y gravedad se vieron aumentadas.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas estándares de apoyo. No se estima que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil está altamente ligado a las proteínas plasmáticas y no es eliminado a través de la orina.

#### 15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 90 tabletas de 20 mg en envase de burbuja (PVC-AI).

#### 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

#### 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:  
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

#### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**

Km 63. Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México,  
México

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 297M2009 SSA IV  
® Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415D0168  
Fecha de aprobación: 02 de Octubre de 2017

**Para control Interno de Pfizer**

<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	31 de Julio de 2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Oscar Cortés
<b>Fecha de Aprobación:</b>	30/06/2017
<b>Referencia:</b>	CDS versión 11.0 del 23-Mayo-2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización IPP en el rubro: 8.Restrictciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Revathio®**  
Sildenafil  
Tabletas  
**20 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Revathio®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sildenafil

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

Tabletas

Cada tableta contiene:

Citrato de sildenafil equivalente a de sildenafil	20 mg
--	-------

Excipiente cbp	1 Tableta
----------------	-----------

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las tabletas de Revathio están indicadas para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Revathio ha demostrado mejorar la capacidad de ejercitarse, retrasa el empeoramiento clínico y reducir la tensión arterial pulmonar media.

### 5. CONTRAINDICACIONES

La administración concomitante con donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

La administración concomitante con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores guanilato ciclasa, está contraindicada ya que puede potencialmente producir hipotensión sintomática.

Hipersensibilidad a los componentes activos o a cualquiera de los excipientes.

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

#### Advertencias especiales y precauciones de uso

##### Acción vasodilatadora

El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras que ocasionan bajas leves y transitorias de la presión arterial (Ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). Antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes que presentan ciertas condiciones subyacentes podrían verse afectados desfavorablemente por tales efectos vasodilatadores, por ejemplo, los pacientes con hipotensión en reposo (tensión <90/50 mmHg), pacientes con disminución de líquidos, obstrucción severa del flujo a través del ventrículo izquierdo o disfunción autónoma.

##### Factores de riesgo cardiovascular

Los acontecimientos cardiovasculares serios, incluyendo el infarto del miocardio, la muerte cardiaca repentina, la arritmia ventricular, la hemorragia cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio han sido reportados post-comercialización con asociación temporal al uso del sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Muchos de estos acontecimientos fueron reportados de ocurrir durante o poco después de la actividad sexual, y algunos fueron divulgados de ocurrir poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. Otros fueron reportados de haber ocurrido al tener horas a días después del uso del sildenafil y de la actividad sexual. No es posible determinarse si estos acontecimientos están relacionados directamente con el sildenafil, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o con otros factores.

#### Eventos visuales

Se ha informado en raras ocasiones durante la post-comercialización sobre neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), que es una rara condición que causa disminución o pérdida de la visión, con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido sildenafil. La mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo tales como una baja relación copa/disco (disco óptico poblado o "crowded"), más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad de arteria coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. Un estudio observacional evaluó si el uso episódico de inhibidores PDE5 (como clase), típico del tratamiento de la disfunción eréctil, estaba asociado con la aparición aguda de NOIANA. Los resultados sugieren un aumento de aproximadamente el doble en el riesgo de NOIANA dentro de 5 vidas medias del uso del inhibidor PDE5.<sup>3,7</sup> Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NOIANA es de 2.5-11.8 casos por 100,000 hombres en edades  $\geq 50$  por año en la población general. Debe advertirse a los pacientes de que en caso de pérdida súbita de la visión, dejen de tomar sildenafil y consulten un médico inmediatamente.

Los individuos que ya han experimentado NOIANA tienen un aumento en el riesgo de recurrencia de NOIANA. Por lo tanto, los médicos deben discutir el riesgo con estos pacientes y si podrían verse afectados de manera adversa por el uso de inhibidores PDE5. Los inhibidores PDE5, incluido sildenafil deben emplearse con precaución en estos pacientes y únicamente cuando los beneficios anticipados superen los riesgos.

#### Alfabloqueadores

La administración concomitante de sildenafil a pacientes que reciban tratamiento con bloqueadores alfa pueden causar hipotensión sintomática en individuos susceptibles (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*). Para disminuir el potencial de desarrollo de hipotensión postural, los pacientes deben recibir una terapia hemodinámicamente estable de bloqueadores alfa antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Los especialistas deben informar a los pacientes acerca de las acciones a tomar en caso de que se presenten síntomas de hipotensión postural.

#### Enfermedad venooclusiva

Los vasodilatadores pulmonares podrían empeorar significativamente el estado cardiovascular de pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Dado que no existen estudios clínicos sobre la administración de Revathio a pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar, no es recomendable la administración de Revathio a dichos pacientes.

#### Retinitis pigmentosa

La seguridad del sildenafil no ha sido estudiada en pacientes que padezcan de desórdenes degenerativos hereditarios de la retina como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen desórdenes degenerativos hereditarios de fosfodiesterasas retinales), por lo tanto, Revathio debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

#### Alteraciones hemorrágicas

Los estudios con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio *in vitro*. No existe información de seguridad sobre la administración del sildenafil a pacientes con alteraciones hemorrágicas o ulceración péptica activa. Por lo tanto, el sildenafil debe ser administrado con precaución a dichos pacientes.

#### Priapismo

El sildenafil debe ser usado con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con condiciones



que pudiesen predisponerlos al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con el consumo de sildenafil en la experiencia postcomercialización. En el caso de que una erección persista durante más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. Si no se trata el priapismo inmediatamente, puede producirse un daño en el tejido peneal y una pérdida de potencia permanente.

#### Antagonistas de la vitamina K

La incidencia de epistaxis fue mayor en pacientes con HAP posterior a alguna enfermedad del tejido conjuntivo (ETC) (sildenafil 12.9%, placebo 0%) en comparación con pacientes con hipertensión pulmonar primaria (sildenafil 3%, placebo 2.4%) y fue mayor en pacientes tratados con sildenafil que a su vez recibían un tratamiento concomitante con antagonistas orales de la vitamina K (8.8% vs. 1.7% sin un tratamiento concomitante con antagonista de la vitamina K).

#### Deterioro de la audición

La disminución o pérdida de la audición repentina se ha reportado en una pequeña cantidad de casos post-comercialización y estudios clínicos con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluyendo sildenafil. La mayor parte de estos pacientes tenían factores de riesgo para la disminución o la pérdida de la audición repentina. No se ha hecho ninguna relación causal entre el uso de los inhibidores PDE5 y disminución repentina o pérdida auditiva. En caso de la disminución o de pérdida de la audición repentina los pacientes deben ser aconsejados para dejar de tomar el sildenafil y consultar al médico inmediatamente.

#### Administración de sildenafil con bosentán

En un estudio de pacientes con HAP (HAP primaria y HAP secundaria asociada con la ETC) sobre el tratamiento de base con bosentán, no se demostró un aumento del beneficio (distancia caminada en 6 minutos) de sildenafil coadministrado con bosentán en relación con el bosentán solo. Los resultados de la distancia caminada en 6 minutos eran diferentes entre la HAP primaria y la HAP asociada con la ETC. El resultado medio de la combinación de sildenafil y bosentán tuvo peores resultados numéricos que el bosentán solo en los pacientes con HAP asociada con la ETC, aunque obtuvo mejores resultados numéricos que el bosentán solo en los pacientes con HAP primaria. Por lo tanto, los profesionales de la salud deben recurrir a su criterio para evaluar la respuesta clínica cuando se coadministra sildenafil con bosentán en la HAP primaria. No se recomienda la administración combinada de sildenafil y bosentán en pacientes con HAP asociada con la ETC (ver la sección *Farmacocinética y farmacodinamia*).

#### Administración concomitante con otros inhibidores de PDE5

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia del sildenafil cuando se coadministra con otros productos inhibidores de PDE5, incluido el sildenafil, en pacientes con HAP; por lo que no se recomienda esta administración concomitante.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria pesada**

Debido a que se reportaron mareo y visión alterada en estudios clínicos con sildenafil, los pacientes deben conocer la forma en que Revathio puede afectarlos antes de conducir un vehículo o de operar maquinaria. El efecto de sildenafil en la capacidad de conducir y usar maquinarias no ha sido estudiado.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

No existen datos sobre el uso de sildenafil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo y desarrollo embrio-fetal. Estudios en animales han demostrado toxicidad con respecto al desarrollo postnatal (ver sección Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Debido a la falta de datos, Revathio no debe ser usado en mujeres embarazadas a menos que sea estrictamente necesario

### Lactancia

No existen estudios bien controlados y adecuados en mujeres lactantes. Los datos limitados indican que sildenafil y su metabolito activo se excretan en la leche materna a niveles muy bajos. No se espera que las cantidades ingeridas por el lactante amamantado provoquen efectos adversos. Los prescriptores deberían evaluar cuidadosamente la necesidad clínica de la madre de consumir Revathio y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

### Datos clínicos

En el estudio pivotal controlado con placebo de Revathio sobre HAP, un total de 207 pacientes fueron tratados con Revathio con dosis diarias que iban de 20 mg a 80 mg tres veces al día y 70 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La frecuencia total de la discontinuación en pacientes tratados sildenafil en la dosis diaria recomendada de 20 mg tres veces al día (el 2.9%) era baja e igual que el placebo (el 2.9%). Los 259 sujetos que terminaron el estudio pivotal entraron a un estudio de extensión a largo-plazo. Dosis de hasta 80 mg tres veces al día fueron estudiadas y después de 3 años 87% de los 183 pacientes en tratamiento se encontraban recibiendo 80 mg de Revathio tres veces al día.

Los efectos adversos más comúnmente reportados ( $\geq 10\%$ ) con la terapia de Revathio comparado con el placebo fueron cefalea, rubor, dispepsia, diarrea y dolor en las extremidades.

Los efectos adversos más comunes que se reportaron en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Revathio (diferencia  $>1\%$ ) durante el ensayo pivotal controlado con placebo sobre HAP en dosis de 20, 40 u 80mg tres veces al día se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: reacciones adversas al medicamento reportadas en  $\geq 3\%$  de pacientes tratados con Revathio, y más comunes ( $>1\%$  de diferencia) en pacientes que recibían una terapia con Revathio en el estudio pivotal controlado con placebo sobre HAP (en dosis de 20, 40 u 80mg tres veces al día)**

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	influenza
Trastornos psiquiátricos	insomnio
Trastornos del Sistema nervioso	cefalea
Trastornos oculares	molestia visual <sup>a</sup> , visión borrosa
Trastornos vasculares	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	epistaxis, tos <sup>a</sup> , congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dispepsia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia, dolor de espalda, dolor en extremidades
Trastornos generales y condiciones de la zona de administración	pirexia <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Molestia visual, tos y pirexia entraron en el criterio indicado en A1481140, y basados en el juicio clínico han sido incluidos aun cuando en A1481140 y A1481141, no entraron dentro de los mismos criterios.

### Experiencia postcomercialización:

En la experiencia postcomercialización, se informaron estas reacciones adversas adicionales con Revathio:

Trastornos del sistema reproductivo y las mamas: priapismo, aumento de erecciones (frecuencia desconocida).

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

A menos que se especifique otra cosa, los estudios de interacción con la droga han sido realizados en sujetos hombres, adultos, sanos usando sildenafil oral. Estos resultados son relevantes para otras poblaciones y vías de administración.

### Efectos de otros medicamentos sobre el Sildenafil

#### Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil es principalmente mediado por el citocromo P450 (CYP), las isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía secundaria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas podrían reducir la depuración del sildenafil y los inductores de estas isoenzimas podrían incrementar la depuración del sildenafil.

#### Estudios *in vivo*:

En un estudio llevado a cabo con pacientes masculinos saludables de administración concomitante de bosentán, un antagonista del receptor de la endotelina que es un inductor moderado de la CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente de la CYP2C19, (125 mg dos veces al día) con sildenafil en régimen permanente (80 mg tres veces al día) dio como resultado una disminución de la exposición sistémica del sildenafil en 62.6% en y una disminución de 55.4% en la  $C_{max}$  del sildenafil (Ver sección *Dosis y vía de administración*). La combinación de ambas drogas no lleva a cambios clínicamente significativos de la presión arterial (posición supina o de pie) y fue bien tolerada en pacientes saludables.

La administración concomitante con ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, el cual es un inhibidor muy potente de la CYP3A4, en régimen permanente (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) dio como resultado un 300% (4 veces) de incremento en la  $C_{max}$  de sildenafil y un 1,000% (11 veces) de incremento en la exposición sistemática al sildenafil en plasma. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil estaban aún en aproximadamente en 200 ng/ml comparado con 5 ng/ml cuando el sildenafil se administró en dosis única. Esto es consistente con los marcados efectos del ritonavir en un amplio rango de sustratos de citocromo P450. En base a los resultados de la farmacocinética, no se recomienda la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (Ver sección *Dosis y vía de administración*).

La administración concomitante con saquinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, y un inhibidor de la CYP3A4, en régimen permanente (1,200 mg tres veces al día) con sildenafil (100 mg en dosis única) dio como resultado un incremento de 140% en la  $C_{max}$  de sildenafil y un incremento de 210% en la exposición sistémica (ABC) al sildenafil. Para recomendaciones de la dosis, ver la sección *Dosis y vía de administración*. Se esperaría que los inhibidores más potentes de la CYP3A4 como el ketoconazol e itraconazol podrían tener efectos similares a los de ritonavir (Ver la sección *Dosis y vía de administración*).

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado de la CYP3A4, en régimen permanente (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un incremento de 182% en la exposición sistémica (ABC) del sildenafil. Para recomendaciones de la dosis, ver la sección *Dosis y vía de administración*

Se espera que los inhibidores de CYP3A4 como claritromicina, telitromicina y nefazodona tengan un efecto intermedio entre el de ritonavir y los inhibidores de CYP3A4 como saquinavir o eritromicina, se asume un aumento siete veces mayor en la exposición. Por lo tanto se recomienda ajustar la dosis cuando se usen estos inhibidores de CYP3A4 (Ver la sección *Dosis y vía de administración*)

En pacientes masculinos sanos, no hubo evidencia alguna de algún efecto de la azitromicina (500 mg diarios por 3 días) sobre la exposición sistémica,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , la constante de proporcionalidad de eliminación, o la vida media posterior del sildenafil o su metabolito circulante primario.

La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico de la CYP3A4, causó un incremento de 56% en las concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró concomitante con sildenafil (50 mg) a pacientes saludables.

Las dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil.

La administración concomitante de anticonceptivos orales (etinil estradiol 30 µg y levonorgestrel 150 µg) no afectaron la farmacocinética del sildenafil.

#### Análisis farmacocinéticos poblacionales

##### Inhibidores CYP3A4 y beta-bloqueadores

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de pacientes en estudios clínicos indicó una reducción de aproximadamente 30% en la depuración de sildenafil cuando se coadministró sildenafil con inhibidores moderados de CYP3A4 y reducciones de aproximadamente 34% en la depuración de sildenafil coadministrado con beta bloqueadores. La exposición a sildenafil sin medicación concomitante ha demostrado ser 5 veces más alta a una dosis de 80 mg tres veces al día en comparación con su exposición a una dosis de 20 mg tres veces al día. Este rango de concentración cubre el aumento de exposición de sildenafil observado en estudios de interacciones medicamentosas diseñados específicamente con inhibidores CYP3A4 (excepto por inhibidores potentes tales como ketoconazol, itraconazol y ritonavir).

##### Inductores de CYP3A4

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de pacientes en estudios clínicos indicó un aumento de aproximadamente 3 veces en la depuración de sildenafil cuando se coadministró sildenafil con inductores de CYP3A4 leves, lo cual es consistente con el efecto de bosentán sobre la depuración de sildenafil en voluntarios sanos. Se espera que la administración concomitante de potentes inductores de CYP3A4 cause disminuciones sustanciales en los niveles en plasma de sildenafil.

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de sildenafil en pacientes adultos con HAP en ensayos clínicos que incluían un estudio de 12 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad del sildenafil oral 20 mg tres veces al día, sumado a una dosis estable de bosentán (62.5 mg – 125 mg dos veces al día) indicó una disminución en la exposición al sildenafil con la coadministración de bosentan, similar a la observada en los voluntarios sanos (ver las secciones *Dosis y vía de administración, Precauciones Generales y Farmacocinética y farmacodinamia*).

#### Efectos del sildenafil sobre otros medicamentos

##### *Estudios in vitro:*

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ( $IC_{50} > 150$  microM) del citocromo P450. No se espera que sildenafil afecte la farmacocinética de compuestos que sean sustratos de estas enzimas de CYP a concentraciones clínicamente relevantes.

##### *Estudios In vivo:*

Consistentemente con los efectos conocidos sobre la vía guanosín monofosfato cíclica (GMPc) (Ver la sección *Farmacocinética y Farmacodinamia*), el sildenafil probó potenciar los efectos hipotensivos de los nitratos y su administración concomitante con donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquiera de sus formas está, por lo tanto, contraindicada (Ver sección *Contraindicaciones*).

En tres estudios específicos de interacción droga-droga, el bloqueador alfa doxazosina (4 mg y 8mg) y el sildenafil (25 mg, 50 mg ó 100 mg) fueron administrados simultáneamente a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizados con terapia de doxazosina. En estas poblaciones de estudio, se observó un promedio de reducciones adicionales de la presión arterial sistólica y diastólica en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, respectivamente, y un promedio de reducción de la presión arterial de pie de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administraron simultáneamente el sildenafil y la doxazosina a pacientes estabilizados con terapia de doxazosina, se reportaron de forma esporádica algunos casos de hipotensión postural sintomática. Estos reportes incluyeron mareos y aturdimientos, mas no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes bajo tratamiento de bloqueadores alfa podría

conllevar a la hipotensión sintomática en algunos individuos susceptibles (ver sección *Precauciones generales*).

En un estudio de interacción específica, donde el sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipina en pacientes hipertensos, hubo en promedio una reducción máxima en la presión arterial sistólica en posición supina de 8 mmHg. El correspondiente promedio de reducción máxima en la presión arterial diastólica en posición supina fue 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión arterial fueron de magnitudes similares a las vistas cuando el sildenafil se administró sólo a pacientes saludables (Ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

No se observaron interacciones significativas cuando el sildenafil (50 mg) se administró concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), los cuales son metabolizados por la CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el incremento en el tiempo de sangrado causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensivos del alcohol en pacientes saludables con un nivel máximo de alcohol, en promedio, de 80 mg/dl.

En un estudio realizado con pacientes saludables, el sildenafil en régimen permanente (80 mg tres veces al día) dio como resultado un incremento de 49.8% en la exposición sistemática al bosentán y un incremento de 42% en la  $C_{max}$  del bosentán (125 mg dos veces al día) (Ver sección *Dosis y vía de administración*).

Un análisis farmacocinético poblacional de los datos de un estudio con pacientes adultos con HAP sobre el tratamiento de base con bosentán (62.5 mg - 125 mg dos veces al día) indicó un aumento en el AUC del bosentán coadministrado con sildenafil en estado de equilibrio (20 mg tres veces al día) en una magnitud menor que la observada en los voluntarios sanos cuando se coadministra con sildenafil 80 mg tres veces al día (ver las secciones *Dosis y vía de administración* y *Farmacocinética y farmacodinamia*).

El sildenafil (100 mg en dosis única) no afectó el régimen permanente de la farmacocinética de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos de la CYP3A4.

El sildenafil no tiene un impacto clínicamente significativo sobre los niveles de plasma de los anticonceptivos orales (etinilestradiol 30 µg y levonorgestrel 150 µg).

## 10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

### Información de seguridad pre-clínica

La información pre-clínica no reveló ningún peligro para los humanos de acuerdo a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, intoxicación por repetidas dosis, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad a la reproducción.

En crías de ratas que fueron tratadas pre- y postnatalmente con 60 mg/kg de sildenafil, se observó una disminución en el tamaño de la camada, menor peso de las crías el día 1 y menor supervivencia al día 4 a exposiciones aproximadamente cincuenta veces la exposición esperada en humanos a 20 mg tres veces al día. Se observaron efectos en estudios no-clínicos a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la máxima exposición humana indicando poca relevancia para el uso clínico.

### Fertilidad

Los Datos no-clínicos revelaron que no existe riesgo especial para los humanos con base en estudios de fertilidad convencionales (Ver sección *Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Adultos:

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. Las tabletas se deben tomar aproximadamente 6 a 8 horas antes con o sin comida.

### Poblaciones especiales

#### Ancianos (≥65 años):

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes ancianos.

#### Insuficiencia renal:

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática:

No se requieren ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y B). Revathio no ha sido probado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C).

#### Población pediátrica:

Revathio no es recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a que no se han concluido los estudios clínicos para evaluar su perfil de eficacia y seguridad.

#### Uso en pacientes que toman otros medicamentos:

No se recomienda la administración concomitante de los inhibidores más potentes de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (Ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*).

Puede que se requieran ajustes en la dosis de sildenafil si se administra junto a otros inductores de la CYP3A4 (ver sección *Interacciones medicamentosas y de otro género*). Sin embargo, no hay datos que respalden el aumento de la dosis de sildenafil combinado con bosentan (ver las secciones *Precauciones generales*, *Interacciones medicamentosas y de otro género*, y *Farmacocinética y farmacodinamia*).

## 12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

### **Sobredosis**

En estudios realizados con una sola dosis de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a aquellos observados con dosis menores, pero las tasas de incidencia y gravedad se vieron aumentadas.

En casos de sobredosis, se deben tomar las medidas estándares de apoyo. No se estima que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil está altamente ligado a las proteínas plasmáticas y no es eliminado a través de la orina.

## 13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 90 tabletas de 20 mg en envase de burbuja (PVC-AI).

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, lactancia, ni en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

**15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km 63. Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México,  
México

**16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA:** 297M2009 SSA IV  
®Marca Registrada

Clave de IPP: 173300415D0168  
Fecha de aprobación: 02 de Octubre de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	31 de Julio de 2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	Oscar Cortés
<b>Fecha de Aprobación:</b>	30/06/2017
<b>Referencia:</b>	CDS versión 11.0 del 23-Mayo-2017
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización IPP en el rubro: 8.Restrictiones de uso durante el embarazo y la lactancia.