

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Viagra Jet<sup>®</sup>**  
Sildenafil  
Tabletas  
**50 mg, 100 mg**  
masticables

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Viagra Jet<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sildenafil

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas masticables

Cada tableta contiene:

*Citrato de sildenafil equivalente a*

*de sildenafil*

*50 mg*

*100 mg*

*Vehículo cbp*

*1 tableta*

*1 tableta*

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil..

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades farmacodinámicas

Sildenafil, una terapia oral para la disfunción eréctil, es la sal citrato del sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP).

*Mecanismo de acción:* El mecanismo fisiológico de la erección del pene involucra la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. Entonces, el NO activa la enzima ciclasa de guanilato, lo cual da lugar a una elevación de los niveles del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que causa la relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y permite el influjo de sangre.

Sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero intensifica el efecto del óxido nítrico (NO) al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso.

Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por el sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso, lo cual da lugar a la relajación del músculo liso y al influjo de sangre hacia el cuerpo cavernoso.

El sildenafil a las dosis recomendadas no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

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 para PDE6, >80 veces para PDE1, >700 veces para PDE2, PDE3, y PDE4, PDE7 - PDE11).

La selectividad de cerca de 4,000 veces para la PDE5 frente a PDE3 es importante porque la PDE3 está implicada en el control de contractilidad del músculo cardíaco.

## **Estudios clínicos**

### *Cardiacos*

Las dosis únicas orales de sildenafil de hasta 100 mg no produjeron cambios clínicamente importantes en los EKG de voluntarios sanos de sexo masculino.

Las disminuciones máximas promedio de la presión arterial sistólica en decúbito supino luego de las dosis orales de 100 mg fueron de 8,3 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en decúbito supino fue de 5,3 mmHg.

Se registraron efectos más pronunciados pero igualmente transitorios sobre la presión arterial en pacientes que recibieron nitratos concomitantes (véase la sección **Contraindicaciones** y la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

En un estudio sobre los efectos hemodinámicos de una dosis única oral de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con enfermedad coronaria grave (CAD) (>70% estenosis de por lo menos una arteria coronaria), las presiones arteriales sistólica y diastólica promedio en reposo disminuyeron en 7% y 6%, respectivamente comparadas con los valores iniciales. La presión sistólica media en la arteria pulmonar disminuyó 9%. El sildenafil no mostró efecto sobre el gasto cardíaco, y no afectó el flujo sanguíneo a través de arterias coronarias estenosadas y dio lugar a mejora (cerca de 13%) de la reserva de flujo coronario inducido por adenosina (tanto en arterias estenosadas como de referencia).

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable, que estaban tomando sus medicaciones antianginosas usuales (excepto nitratos) hicieron esfuerzo físico hasta cuando presentaron angina limitante. La duración del ejercicio en la banda sinfín fue más prolongada en grado estadísticamente significativo (19,9 segundos; intervalo de confianza del 95%: 0,9 – 38,9 segundos) en los pacientes evaluables que habían tomado una dosis única de 100 mg de sildenafil comparados con los pacientes que habían tomado una dosis única de placebo. Los tiempos promedio de ejercicio (ajustados por el valor inicial) hasta la aparición de la angina limitante fueron de 423,6 y 403,7 segundos para sildenafil y placebo, respectivamente.

Se llevó a cabo un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de dosis flexibles (sildenafil hasta 100 mg) en varones (N =568) con disfunción eréctil e hipertensión arterial que tomaban dos o más agentes antihipertensivos. El sildenafil mejoró las erecciones en 71% de los hombres comparado con 18% en el grupo de placebo, y 62% de los intentos de coito resultó exitoso con el sildenafil comparado con 26% con el placebo. La incidencia de eventos adversos concordó con las observaciones en otras poblaciones de pacientes, así como en los sujetos que tomaban tres o más agentes antihipertensivos.

### *Visuales*

Se detectaron diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde) en algunos sujetos con el uso de la prueba de 100 colores de Farnsworth-Munsell 60 minutos después de una dosis de 100 mg, sin efectos evidentes 120 minutos después de la dosis. El mecanismo propuesto para este cambio de la discriminación del color está relacionado con la inhibición de la PDE6, la cual está implicada en la cascada de la

fototransducción de la retina. Los estudios *in vitro* muestran que el sildenafil es 10 veces menos potente contra la PDE6 que contra la PDE5. El sildenafil no tiene efecto sobre la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la electroretinografía, la presión intraocular, o pupilometría.

En un estudio controlado con placebo, cruzado en pacientes con degeneración macular documentada relacionada con la edad (n = 9), sildenafil (dosis única, 100 mg) fue bien tolerado y no mostró cambios clínicamente significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, cuadrícula de Amsler, discriminación del color, simulación de semáforos, perímetro de Humphrey y fotoesfuerzo).

#### **Eficacia**

La eficacia y seguridad del sildenafil se evaluaron en 21 estudios aleatorios, doble ciegos, controlados con placebo de hasta 6 meses de duración. El sildenafil se administró a más de 3000 pacientes con edades de 19-87 años, con DE de diversas etiologías (orgánica, psicógena, mixta). La eficacia se evaluó mediante pregunta de valoración global, diario de erecciones, índice internacional de función eréctil (IIEF, a un cuestionario validado de la función sexual) y cuestionario para la pareja.

La eficacia del sildenafil, determinada como la capacidad de alcanzar y mantener una erección suficiente para el coito, se demostró en todos los 21 estudios y se mantuvo en los estudios de extensión a largo plazo (un año). En estudios con dosis fijas, las proporciones de pacientes que informaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fueron de 62% (25 mg), 74% (50 mg) y 82% (100 mg) comparados con 25% con placebo. Además de las mejoras de la disfunción eréctil, el análisis del IIEF mostró que el tratamiento con sildenafil también mejoró los dominios de orgasmo, satisfacción con el coito y satisfacción en general.

En todos los estudios las proporciones de pacientes que informaron mejoras con el sildenafil fueron de 59% de los pacientes diabéticos, 43% de los pacientes de prostatectomía radical y 83% de los pacientes con lesión de la médula espinal (frente a 16%, 15% y 12% con placebo, respectivamente).

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética del sildenafil es proporcional a la dosis en el intervalo de la dosis recomendada. Se elimina de predominio por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P450 3A4) y se convierte a un metabolito activo que tiene propiedades similares a las del medicamento primario, el sildenafil.

#### **Absorción**

El sildenafil se absorbe con rapidez después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta promedio de 41% (intervalo 25-63%).

El sildenafil inhibe la enzima PDE5 humana *in vitro* en 50% a una concentración de 3,5 nM. En el hombre, la concentración plasmática libre promedio máxima del sildenafil después de una dosis única oral de 100 mg es de cerca de 18 ng/mL, o 38 nM.

Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan dentro de los 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) de la dosificación oral en estado de ayuno.

Cuando sildenafil tabletas recubiertas con película se toma con una comida alta en grasas, la tasa de absorción de sildenafil se reduce, con un retardo promedio de la  $T_{m\acute{a}x}$  de 60 minutos y una reducción promedio de la  $C_{m\acute{a}x}$  de 29%; no obstante, el grado de la absorción no se vio afectado significativamente (el ABC disminuyó 11%).

Estudio de Bioequivalencia de citrato de Sildenafil masticable en voluntarios sanos mexicanos.

Antecedentes: Las tabletas convencionales de Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>, Pfizer Inc) se absorben rápidamente, con una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 41%. Se ha desarrollado una nueva tableta de citrato de Sildenafil (CT) utilizando tecnología de enmascaramiento del sabor.

Objetivo: Comparar la farmacocinética (PK) y bioequivalencia (BE) de dos formulaciones de Sildenafil: sildenafil 100 mg CT administrada con 250 mL de agua (CT-H2O) o sin agua (CTsinH2O), cada una comparable a 100 mg de Viagra<sup>®</sup> con agua.

Materiales y Métodos: Este es un estudio aleatorizado, abierto, a dosis única, con 3 periodos de cruce en hombres sanos entre 18 y 40 años de edad. Las dosis fueron administradas después de un periodo de ayuno de toda la noche. La presentación CT fue masticada, hasta su total desintegración y después tragada. Se midieron signos vitales y se tomaron muestras de sangre para la determinación de PK antes y durante 16 horas de la administración de la tableta. Las concentraciones plasmáticas de Sildenafil fueron determinadas utilizando un método validado de cromatografía líquida de alta resolución.

Resultados: El promedio de edad (SD) fue de 24 (±4) años y del peso fue de 70 (±8) kg. La bioequivalencia de Sildenafil fue similar, en este orden, CT-H2O y (CTsinH2O), a Viagra<sup>®</sup>. El promedio de la Tmax (el tiempo para alcanzar la máxima concentración en plasma [Cmax]), fue menor para CT-H2O (0.75 hs) vs. Viagra<sup>®</sup> (1.0 h) o (CTsinH2O) (1.75 h). En comparación a Viagra<sup>®</sup> CT-H2O cumplió con los criterios de BE (90% de intervalo de confianza entre 80 y 125%), tanto para Cmax y ABC (área bajo la curva); CTsinH2O, cumplió con el criterio para ABC, pero no para Cmax. Una disminución, sin significancia clínica, en la presión arterial ocurrió entre la hora 1 y 4 post dosis para Viagra<sup>®</sup> y CT-H2O y entre la hora 4 y 6 postdosis para CTsinH2O. Los eventos adversos fueron similares en todos los brazos del tratamiento y fueron consistentes con el perfil de tolerabilidad de Viagra<sup>®</sup>. Solo algunos sujetos reportaron sabor amargo (CT-H2O, n=1; CTsinH2O, n=4), lo que demostró el éxito del enmascaramiento del sabor del citrato de Sildenafil.

Discusión: Basados en estudios previos de la farmacodinamia de Sildenafil, utilizando el RigiScan, las leves disminución y retardo de la Cmax de CTsinH2O, es poco probable que tengan significancia clínica. Los resultados del estudio de la PK y el sabor apoyan el uso de CT con o sin agua.

Conclusiones: Una nueva formulación de tabletas de citrato de Sildenafil demostró PK, BE y tolerabilidad similares a Viagra<sup>®</sup>

#### *Distribución*

El volumen promedio de distribución del estado de equilibrio (Vss) del sildenafil es de 105 L, lo cual indica su distribución dentro de los tejidos.

El sildenafil y su principal metabolito circulante N-desmetilado están unidos aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas.

La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del medicamento.

Con base en mediciones del sildenafil en el semen de voluntarios sanos 90 minutos después de la dosis, menos de 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

#### *Metabolismo*

El sildenafil es depurado ante todo por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria).

El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación del sildenafil, y él mismo es objeto de ulterior metabolismo.

Este metabolito tiene un perfil de selectividad por la PDE similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* para la PDE5 de cerca de 50% de la del medicamento primario.

En voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de cerca de 40% de las que se observan con el sildenafil.

El metabolito N-desmetilado se metaboliza aún más, con una vida media terminal de cerca de 4 horas.

#### *Eliminación*

La depuración corporal total del sildenafil es de 41 L/h con una vida media de fase terminal resultante de 3-5 horas. Después de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta en forma de metabolitos sobre todo por las heces (cerca de 80% de la dosis oral administrada) y en menor grado en la orina (cerca de 13% de la dosis oral administrada).

#### **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:**

##### *Ancianos*

Los voluntarios ancianos sanos (65 años o más) tuvieron una reducción de la depuración del sildenafil, que dio lugar a concentraciones plasmáticas cerca de 90 % más altas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetilado comparadas con las observadas en voluntarios jóvenes sanos (18-45 años). Debido a diferencias en la edad en la unión a las proteínas plasmáticas, el aumento correspondiente de la concentración plasmática de sildenafil libre fue de cerca de 40 %.

##### *Insuficiencia renal*

En voluntarios con deterioro leve (depuración de creatinina = 50-80 mL/min) y moderado (depuración de creatinina = 30-49 mL/min) de la función renal, la farmacocinética de una dosis única oral de sildenafil (50 mg) no se alteró.

En voluntarios con deterioro grave (depuración de creatinina = <30 mL/min) de la función renal, la depuración del sildenafil se redujo, dando lugar a la casi duplicación del ABC (100%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  (88%) comparadas con voluntarios pareados por edad sin deterioro de la función renal (véase la sección **Dosis y vía de administración**).

Además, los valores de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito N-desmetilado aumentaron en grado significativo 200 % y 79 % respectivamente en sujetos con deterioro grave de la función renal comparados con sujetos con función renal normal.

##### *Insuficiencia hepática*

En voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B), la depuración del sildenafil se redujo, dando lugar a aumentos del ABC (85%) y la  $C_{m\acute{a}x}$  (47%) comparados con los de voluntarios pareados por edad sin deterioro de la función hepática (véase la sección **Dosis y vía de administración**). No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con deterioro grave de la función hepática (clase C de Child Pugh).

## **6. CONTRAINDICACIONES**

El uso de sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la tableta.

Se demostró que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos agudos y crónicos, y por esta razón su administración está contraindicada en pacientes que están usando al mismo tiempo donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea con regularidad o de forma intermitente (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

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

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe hacer una historia clínica detallada y practicar un examen físico minucioso para hacer el diagnóstico de la disfunción eréctil, determinar las posibles causas subyacentes e identificar el tratamiento adecuado.

Existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual; por esta razón, los médicos deberían considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil no se deben usar en varones en quienes la actividad sexual es desaconsejable.

En la etapa posterior al mercadeo se ha informado de eventos cardiovasculares serios, incluidos infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebro vascular y ataque isquémico transitorio en asociación temporal con el uso de sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de los pacientes tenía factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos de estos eventos se han informado durante o poco después de la actividad sexual, y unos pocos poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. De otros se ha dicho que se presentaron de horas a días después del uso de sildenafil y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos guardan relación directa con el sildenafil, la actividad sexual, la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o a otros factores.

En estudios clínicos se ha demostrado que el sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial (véase la sección **Estudios clínicos**). Esto reviste poca o ninguna consecuencia en la mayoría de los pacientes. No obstante, antes de prescribir sildenafil, los médicos deben de considerar con cuidado si sus pacientes aquejados de ciertas afecciones subyacentes podrían verse adversamente afectados por dichos efectos vasodilatadores, en especial en combinación con la actividad sexual. Los pacientes que tienen un aumento de la susceptibilidad a los vasodilatadores incluyen a quienes tienen obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej., estenosis aórtica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), o los que sufren en raro síndrome de atrofia multisistémica que se manifiesta por un deterioro grave del control autonómico de la presión arterial.

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una rara condición y una causa de disminución o pérdida de la visión, ha sido informada con escasa frecuencia en la experiencia posterior al mercadeo con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluido el sildenafil. La mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo como bajo cociente copa a disco (“disco apiñado”), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores PDE5, como clase, estaba asociado con la aparición aguda de NAION. Los resultados sugieren un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de NAION dentro de 5 vidas medias del uso del inhibidor PDE5. Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NAION es de 2.5-11.8 casos por 100,000 hombres en edades de  $\geq 50$  años de la población general. En caso de que presenten pérdida súbita da la visión, debe advertirse a los pacientes que deben dejar de tomar el sildenafil y consultar a su médico cuanto antes.

Los individuos que ya han experimentado NAION tienen un riesgo aumentado de recurrencia de NAION. Por lo tanto, los médicos deben discutir este riesgo con esos pacientes y el hecho de si podrían verse adversamente afectados por el uso de

inhibidores PDE5. Los inhibidores PDE5, incluido sildenafil, deben utilizarse con precaución en estos pacientes y únicamente cuando los beneficios anticipados superen los riesgos.

Se aconseja tener precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que toman un alfa-bloqueador, por cuanto la administración conjunta puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**). Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con su terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se debe considerar la iniciación del sildenafil en dosis más bajas (véase la sección **Dosis y vía de administración**). Además, los médicos deben aconsejar a los pacientes lo que deben hacer en el evento de que presenten síntomas de hipotensión postural.

Una minoría de los pacientes que sufren de retinitis pigmentosa, un problema hereditario, tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinianas. No hay información de seguridad sobre la administración del sildenafil en pacientes con retinitis pigmentosa; por tanto, el sildenafil deberá ser administrado con precaución en estos pacientes.

Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). No hay información de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes que tienen trastornos hemorrágicos o ulceración péptica activa; por tanto, el sildenafil debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben usar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene (como angulación, fibrosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie), o en pacientes aquejados de problemas que los pueden predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia).

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil en la experiencia posterior a la comercialización. En caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, podría provocar daño en el tejido peneano y pérdida permanente de la potencia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de combinaciones de sildenafil con otros inhibidores de PDE5, u otros tratamientos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil (REVATHIO), u otros tratamientos para la disfunción eréctil, y no se recomienda el uso de estas combinaciones.

En un número reducido de experiencias posteriores al mercadeo y casos de estudios clínicos se ha informado la disminución o pérdida súbita de la audición con el uso de los inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil. La mayoría de estos pacientes tenía factores de riesgo de disminución o pérdida súbita de la audición. No se ha establecido una relación de causalidad entre el uso de los inhibidores de la PDE5 y la disminución o pérdida súbita de la audición. En caso de disminución o pérdida súbita de la audición se deberá aconsejar al paciente que deje de tomar el sildenafil y consulte a su médico a la mayor brevedad posible.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

No se ha estudiado el efecto del sildenafil sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria, sin embargo se ha reportado en los estudios clínicos con sildenafil mareo y visión alterada, los pacientes deben ser conscientes de cómo reaccionan al sildenafil antes de conducir o manejar maquinaria.

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

El sildenafil no está indicado en mujeres.

No se encontraron efectos teratogénicos, deterioro de la fertilidad o efectos adversos sobre el desarrollo peri/postnatal en estudios de reproducción en ratas y conejos luego de la administración oral del sildenafil.

No se han hecho estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes.

## 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los eventos adversos en general fueron transitorios y de intensidad leve a moderada.

En estudios con dosis fijas, la incidencia de algunos eventos adversos aumentó con la dosis.

La naturaleza de los eventos adversos observados en los estudios con dosis flexibles, que reflejan más de cerca el régimen recomendado de dosificación, fue similar a la de los observados en los estudios con dosis fijas.

Se puede observar que las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor de cabeza y ruborización.

**Tabla de Reacciones Adversas**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
Infecciones e Infestaciones	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastorno del sistema nervioso	Convulsiones, Convulsiones recurrentes, Síncope, Mareos, Dolor de cabeza, Somnolencia
Trastornos oculares	Visión borrosa, Alteraciones de la visión, Cianopsia, Dolor ocular, Fotofobia, Fotopsia, Cromatopsia, Hiperemia ocular, Brillo visual, Edema ocular, Inflamación ocular, Ojo seco, Astenopia, Visión de halo, Xantopsia, Eritopsia, hiperemia conjuntival, Irritación del ojo, Edema de los párpados
Trastornos cardiacos	Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares	Hipotensión, Sofocos, Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis, Opresión en la garganta, Edema nasal, Congestión nasal, Congestión sinusal, Resequedad nasal.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Hipoestesia oral, Resequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, Dolor en extremidades
Trastorno del Sistema reproductor y de las mamas	Priapismo, Aumento de la erección
Trastornos generales y afección en el lugar de administración	Sensación de calor, Irritabilidad



## Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Investigaciones	Aumento de la frecuencia cardiaca

\*RAM identificada posterior a la comercialización

En dosis por encima del intervalo de dosis recomendado, los eventos adversos fueron similares a los que se detallan arriba pero en general se informaron con más frecuencia. En un análisis de estudios clínicos doble ciegos controlados con placebo que abarcaron más de 700 personas-años de observación con placebo y más 1300 personas-años con sildenafil, no hubo diferencias en la tasa de incidencia de infarto de miocardio (IMI) o en el índice de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibieron sildenafil comparados con los que recibieron placebo. Las tasas de IM fueron de 1.1 por cada 100 personas-años para los varones que recibieron sildenafil y para los que recibieron placebo. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron de 0.3 por cada 100 personas-años para los varones que recibieron sildenafil y los que recibieron placebo.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Efectos de otros medicamentos sobre el sildenafil

#### Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil está mediado principalmente por las isoformas 3A4 (CYP) (ruta principal) y 2C9 (ruta secundaria) del citocromo P450. En consecuencia, los inhibidores de las isoenzimas pueden reducir la depuración del sildenafil y los inductores de las isoenzimas pueden aumentar la depuración del sildenafil.

#### Estudios *in vivo*:

Los análisis de la farmacocinética poblacional de los datos de los estudios clínicos indicaron una reducción de la depuración del sildenafil cuando se administró al mismo tiempo con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina).

La cimetidina (800 mg), inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, ocasionó un aumento de 56% en concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró conjuntamente con sildenafil (50 mg) en voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, inhibidor moderado del CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un aumento de 182% en la exposición sistémica al sildenafil (AUC). Además, la administración conjunta del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 140% de la  $C_{m\acute{a}x}$  del sildenafil y un aumento del 210% en el ABC del sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del saquinavir. Véase la sección **Dosis y vía de administración**. Sería de esperar que los efectos de los inhibidores más fuertes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol fuesen mayores.

La administración conjunta con el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, que es un inhibidor del P450 de alta potencia, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 300% (4 veces) de la  $C_{m\acute{a}x}$  del sildenafil y un aumento de 1000% (11 veces) del ABC del sildenafil plasmático. A las 24 horas, los niveles plasmáticos del sildenafil todavía estaban cerca de 200 ng/mL, comparados con cerca de 5 ng/mL cuando el sildenafil se dio solo. Esto guarda concordancia con los marcados efectos del ritonavir sobre una amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del ritonavir. Véase la sección **Dosis y vía de administración**.

Cuando la dosis de sildenafil en sujetos que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 se administró como está recomendado, la máxima concentración plasmática libre del sildenafil no superó los 200 nM en ningún individuo y fue constantemente bien tolerado. Las dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectó la biodisponibilidad del sildenafil.

En un estudio de voluntarios de sexo masculino, la administración conjunta del antagonista de la endotelina, bosentán, (un inductor de CYP3A4 [moderado], CYP2C9 y posiblemente de CYP2C19) en el estado de equilibrio (125 mg dos veces por día) con sildenafil en el estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) causó una disminución del 62.6% y 55.4% en AUC y  $C_{máx}$  del sildenafil, respectivamente. El sildenafil aumentó AUC y  $C_{máx}$  de bosentán en un 49,8% y 42%, respectivamente. Se espera que la administración concomitante de los inductores fuertes de CYP3A4, como rifampicina provoque grandes disminuciones en las concentraciones plasmáticas del sildenafil.

Los datos de farmacocinética de los pacientes de los estudios clínicos no mostraron efecto sobre la farmacocinética del sildenafil de los inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), los inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y bloqueadores de los canales del calcio.

En voluntarios sanos de sexo masculino no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina 500 mg al día durante 3 días) sobre ABC,  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , constante de la tasa de eliminación, o vida media subsiguiente del sildenafil o su principal metabolito circulante.

#### **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  $\mu$ M) del citocromo P450.

Dadas las concentraciones plasmáticas pico del sildenafil de cerca de 1  $\mu$ M después de las dosis recomendadas, es poco probable que el sildenafil altere la depuración de sustratos de las isoenzimas.

##### **Estudios *in vivo*:**

Se ha demostrado que el sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos agudos y crónicos. En consecuencia, está contraindicado el uso de donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos, o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea regular o intermitente con sildenafil (véase la sección **Contraindicaciones**).

En tres estudios específicos de interacción fármaco-fármaco, el alfa-bloqueador doxazosin (4 mg y 8 mg) y el sildenafil (25 mg, 50 mg, o 100 mg) se administraron al mismo tiempo a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizados con terapia con doxazosin. En estas poblaciones de estudio se observaron reducciones adicionales promedio de presión arterial supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, y 8/4 mmHg, y reducciones adicionales promedio de presión arterial de pies 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administraron sildenafil y doxazosin al mismo tiempo a pacientes estabilizados con terapia con doxazosin, se produjeron unos pocos informes de pacientes que experimentaron hipotensión sintomática postural. Estos informes incluyeron mareo y lipotimia, pero no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes que toman terapia con alfa-bloqueadores puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles. (Véase la sección **Dosis y vía de administración** y sección **Precauciones generales**).

No se demostraron interacciones importantes cuando se administró sildenafil (50 mg) conjuntamente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos los cuales son metabolizados por el CYP2C9.

El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, ambos los cuales son sustratos del CYP3A4 (véase arriba, **Efectos de otros medicamentos sobre el sildenafil**).

El sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) causó una disminución del 49,8% en ABC del bosentán y un aumento del 42% en la  $C_{máx}$  del bosentán (125 mg dos veces por día) (consulte arriba, **Efectos de otros medicamentos en el sildenafil**).

El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangría causado por la aspirina (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con niveles promedio máximos de alcohol en sangre de 0,08% (80 mg/dL).

No se observó interacción cuando se administró sildenafil (100 mg) conjuntamente con amlodipino en pacientes hipertensos. La reducción adicional promedio de la presión arterial supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

El análisis de la base de datos de seguridad no mostró diferencia en el perfil de efectos secundarios en pacientes que toman sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

## 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 FERTILIDAD

No se revelaron evidencias de carcinogenicidad relacionada con el medicamento en un estudio de 24 meses de duración en ratas en dosis de hasta 42 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) en mg/kg y cerca de cinco veces la MRHD en mg/m<sup>2</sup> y en un estudio de 18-21 meses en ratones con dosis de hasta 21 veces la MRHD en mg/kg (cerca de dos veces la MRHD en mg/m<sup>2</sup>).

Las pruebas de mutagenicidad bacteriana e *in vivo* fueron negativas.

No hubo efecto sobre la motilidad o la morfología de los espermatozoides después de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de sildenafil masticables son para administración oral y deben masticarse antes de su ingestión, la cual debe ser seguida de la toma de 250 mL de agua.

### Uso en adultos

En la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg tomada, según necesidad, cerca de 1 hora antes de la actividad sexual.

Con base en la efectividad y la tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta la dosis máxima recomendada de 100. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez al día.

### Uso en pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina = 30 - 80 mL/min).

Dado que la depuración del sildenafil está reducida en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min), se debe considerar una dosis de 25 mg.

#### **Uso en pacientes con deterioro de la función hepática**

Dado que la depuración del sildenafil está reducida en pacientes con deterioro de la función hepática (p.ej. cirrosis), se debe considerar una dosis de 25 mg.

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

Dado el grado de la interacción en los pacientes que reciben terapia concomitante con ritonavir (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**), se recomienda no exceder una dosis única máxima de 25 mg de sildenafil en un periodo de 48 horas.

Se debe considerar una dosis de inicio de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento concomitante con los inhibidores del CYP3A4 (p.ej. eritromicina, saquinavir, ketoconazol, itraconazol). Véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**.

Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben estar estables con una terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, se ha de considerar la iniciación de sildenafil en dosis más bajas (véase la sección **Precauciones generales** y la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

#### **Uso en niños**

Sildenafil no está indicado para uso en niños (<18 años de edad).

#### **Uso en varones ancianos**

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes ancianos.

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

En estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas pero las tasas de incidencia y la gravedad aumentaron.

En casos de sobredosis se deberán tomar las medidas convencionales de soporte que se requieran.

No es de esperar que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil se une estrechamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina por la orina.

### **15. PRESENTACIONES**

Caja con 1, 2, 4 y 8 tabletas de 50 mg.  
Caja con 1, 2, 4 y 8 tabletas de 100 mg.

### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

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

### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Léase instructivo anexo.  
No se administre a 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:** 134M2010 SSA IV  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 183300415D0141  
**Fecha de aprobación:** 14-Sep-2018

<b>Para control Interno de Pfizer</b>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Revisión Regulatoria</b>	Janahara Howard
<b>Fecha derevisión:</b>	01-Ago-2018
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	María Luisa Almeida Reyna
<b>Fecha de Aprobación:</b>	24/JUL/2018
<b>Referencia:</b>	CDSv15.0_ 02-Jul-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización de CDS en los rubros: 7. Precauciones generales, 17. Leyendas de protección. y 18. Nombre y domicilio del laboratorio.

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Viagra Jet<sup>®</sup>**  
Sildenafil  
Tabletas  
**50 mg, 100 mg**  
masticables

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Viagra Jet<sup>®</sup>

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Sildenafil

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tabletas masticables

Cada tableta contiene:

*Citrato de sildenafil equivalente a*

*de sildenafil*

*50 mg*

*100 mg*

*Vehículo cbp*

*1 tableta*

*1 tableta*

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Sildenafil está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil..

### 5. CONTRAINDICACIONES

El uso de sildenafil está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la tableta.

Se demostró que el sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos agudos y crónicos, y por esta razón su administración está contraindicada en pacientes que están usando al mismo tiempo donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea con regularidad o de forma intermitente (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

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

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe hacer una historia clínica detallada y practicar un examen físico minucioso para hacer el diagnóstico de la disfunción eréctil, determinar las posibles causas subyacentes e identificar el tratamiento adecuado.

Existe un grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual; por esta razón, los médicos deberían considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil no se deben usar en varones en quienes la actividad sexual es desaconsejable.

En la etapa posterior al mercadeo se ha informado de eventos cardiovasculares serios, incluidos infarto de miocardio, muerte cardiaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebro vascular y ataque isquémico transitorio en asociación temporal con el uso de sildenafil para la disfunción eréctil. La mayoría, pero no todos, de los pacientes tenía factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Muchos de estos eventos se han informado durante o poco después de la actividad sexual, y unos pocos poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. De otros se ha dicho que se presentaron de horas a días después del uso de sildenafil y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos guardan relación directa con el sildenafil, la actividad sexual, la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, a una combinación de estos factores, o a otros factores.

En estudios clínicos se ha demostrado que el sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial (véase la sección **Estudios clínicos**). Esto reviste poca o ninguna consecuencia en la mayoría de los pacientes. No obstante, antes de prescribir sildenafil, los médicos deben de considerar con cuidado si sus pacientes aquejados de ciertas afecciones subyacentes podrían verse adversamente afectados por dichos efectos vasodilatadores, en especial en combinación con la actividad sexual. Los pacientes que tienen un aumento de la susceptibilidad a los vasodilatadores incluyen a quienes tienen obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo (p.ej., estenosis aórtica, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica), o los que sufren en raro síndrome de atrofia multisistémica que se manifiesta por un deterioro grave del control autonómico de la presión arterial.

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), una rara condición y una causa de disminución o pérdida de la visión, ha sido informada con escasa frecuencia en la experiencia posterior al mercadeo con el uso de todos los inhibidores PDE5, incluido el sildenafil. La mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo como bajo cociente copa a disco (“disco apiñado”), edad mayor de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. Un estudio observacional evaluó si el uso reciente de inhibidores PDE5, como clase, estaba asociado con la aparición aguda de NAION. Los resultados sugieren un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de NAION dentro de 5 vidas medias del uso del inhibidor PDE5. Con base en la literatura publicada, la incidencia anual de NAION es de 2.5-11.8 casos por 100,000 hombres en edades de  $\geq 50$  años de la población general. En caso de que presenten pérdida súbita de la visión, debe advertirse a los pacientes que deben dejar de tomar el sildenafil y consultar a su médico cuanto antes.

Los individuos que ya han experimentado NAION tienen un riesgo aumentado de recurrencia de NAION. Por lo tanto, los médicos deben discutir este riesgo con esos pacientes y el hecho de si podrían verse adversamente afectados por el uso de inhibidores PDE5. Los inhibidores PDE5, incluido sildenafil, deben utilizarse con precaución en estos pacientes y únicamente cuando los beneficios anticipados superen los riesgos.

Se aconseja tener precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que toman un alfa-bloqueador, por cuanto la administración conjunta puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**). Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con su terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Se debe considerar la iniciación del sildenafil en dosis más bajas (véase la sección **Dosis y vía de administración**). Además, los médicos deben aconsejar a los pacientes lo que deben hacer en el evento de que presenten síntomas de hipotensión postural.

Una minoría de los pacientes que sufren de retinitis pigmentosa, un problema hereditario, tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinianas. No hay información de seguridad sobre la administración del sildenafil en pacientes con retinitis pigmentosa; por tanto, el sildenafil deberá ser administrado con precaución en estos pacientes.

Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). No hay información de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes que tienen trastornos hemorrágicos o ulceración péptica activa; por tanto, el sildenafil debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil se deben usar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene (como angulación, fibrosis de los cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie), o en pacientes aquejados de problemas que los pueden predisponer al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple, o leucemia).

Se han informado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil en la experiencia posterior a la comercialización. En caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata de inmediato, podría provocar daño en el tejido peneano y pérdida permanente de la potencia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de combinaciones de sildenafil con otros inhibidores de PDE5, u otros tratamientos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil (REVATHIO), u otros tratamientos para la disfunción eréctil, y no se recomienda el uso de estas combinaciones.

En un número reducido de experiencias posteriores al mercadeo y casos de estudios clínicos se ha informado la disminución o pérdida súbita de la audición con el uso de los inhibidores de la PDE5, incluido el sildenafil. La mayoría de estos pacientes tenía factores de riesgo de disminución o pérdida súbita de la audición. No se ha establecido una relación de causalidad entre el uso de los inhibidores de la PDE5 y la disminución o pérdida súbita de la audición. En caso de disminución o pérdida súbita de la audición se deberá aconsejar al paciente que deje de tomar el sildenafil y consulte a su médico a la mayor brevedad posible.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria**

No se ha estudiado el efecto del sildenafil sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria, sin embargo se ha reportado en los estudios clínicos con sildenafil mareo y visión alterada, los pacientes deben ser conscientes de cómo reaccionan al sildenafil antes de conducir o manejar maquinaria.

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

El sildenafil no está indicado en mujeres.

No se encontraron efectos teratogénicos, deterioro de la fertilidad o efectos adversos sobre el desarrollo peri/postnatal en estudios de reproducción en ratas y conejos luego de la administración oral del sildenafil.

No se han hecho estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes.

### **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**



Los eventos adversos en general fueron transitorios y de intensidad leve a moderada.

En estudios con dosis fijas, la incidencia de algunos eventos adversos aumentó con la dosis.

La naturaleza de los eventos adversos observados en los estudios con dosis flexibles, que reflejan más de cerca el régimen recomendado de dosificación, fue similar a la de los observados en los estudios con dosis fijas.

Se puede observar que las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor de cabeza y ruborización.

#### Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Rinitis
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastorno del sistema nervioso	Convulsiones, Convulsiones recurrentes, Síncope, Mareos, Dolor de cabeza, Somnolencia
Trastornos oculares	Visión borrosa, Alteraciones de la visión, Cianopsia, Dolor ocular, Fotofobia, Fotopsia, Cromatopsia, Hiperemia ocular, Brillo visual, Edema ocular, Inflamación ocular, Ojo seco, Astenopia, Visión de halo, Xantopsia, Eritopsia, hiperemia conjuntival, Irritación del ojo, Edema de los párpados
Trastornos cardiacos	Taquicardia, Palpitaciones
Trastornos vasculares	Hipotensión, Sofocos, Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis, Opresión en la garganta, Edema nasal, Congestión nasal, Congestión sinusal, Resequedad nasal.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, Náuseas, Reflujo gastroesofágico, Dolor abdominal superior, Dispepsia, Hipoestesia oral, Resequedad bucal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia, Dolor en extremidades
Trastorno del Sistema reproductor y de las mamas	Priapismo, Aumento de la erección
Trastornos generales y afección en el lugar de administración	Sensación de calor, Irritabilidad
Investigaciones	Aumento de la frecuencia cardiaca

\*RAM identificada posterior a la comercialización

En dosis por encima del intervalo de dosis recomendado, los eventos adversos fueron similares a los que se detallan arriba pero en general se informaron con más frecuencia. En un análisis de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo que abarcaron más de 700 personas-años de observación con placebo y más 1300 personas-años con sildenafil, no hubo diferencias en la tasa de incidencia de infarto de miocardio (IMI) o en el índice de mortalidad cardiovascular en pacientes que recibieron sildenafil comparados con los que recibieron placebo. Las tasas de IM fueron de 1.1 por cada 100 personas-años para los varones que recibieron sildenafil y para los que recibieron placebo. Las tasas de mortalidad cardiovascular fueron de 0.3 por cada 100 personas-años para los varones que recibieron sildenafil y los que recibieron placebo.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Efectos de otros medicamentos sobre el sildenafil

#### Estudios *in vitro*:

El metabolismo del sildenafil está mediado principalmente por las isoformas 3A4 (CYP) (ruta principal) y 2C9 (ruta secundaria) del citocromo P450. En consecuencia, los inhibidores de las isoenzimas pueden reducir la depuración del sildenafil y los inductores de las isoenzimas pueden aumentar la depuración del sildenafil.

#### Estudios *in vivo*:

Los análisis de la farmacocinética poblacional de los datos de los estudios clínicos indicaron una reducción de la depuración del sildenafil cuando se administró al mismo tiempo con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, cimetidina).

La cimetidina (800 mg), inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, ocasionó un aumento de 56% en concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se administró conjuntamente con sildenafil (50 mg) en voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, inhibidor moderado del CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día por 5 días), hubo un aumento de 182% en la exposición sistémica al sildenafil (AUC). Además, la administración conjunta del inhibidor de la proteasa del VIH saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 140% de la  $C_{m\acute{a}x}$  del sildenafil y un aumento del 210% en el ABC del sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del saquinavir. Véase la sección **Dosis y vía de administración**. Sería de esperar que los efectos de los inhibidores más fuertes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol fuesen mayores.

La administración conjunta con el inhibidor de la proteasa del VIH ritonavir, que es un inhibidor del P450 de alta potencia, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) con sildenafil (100 mg dosis única) dio lugar a un aumento de 300% (4 veces) de la  $C_{m\acute{a}x}$  del sildenafil y un aumento de 1000% (11 veces) del ABC del sildenafil plasmático. A las 24 horas, los niveles plasmáticos del sildenafil todavía estaban cerca de 200 ng/mL, comparados con cerca de 5 ng/mL cuando el sildenafil se dio solo. Esto guarda concordancia con los marcados efectos del ritonavir sobre una amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética del ritonavir. Véase la sección **Dosis y vía de administración**.

Cuando la dosis de sildenafil en sujetos que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 se administró como está recomendado, la máxima concentración plasmática libre del sildenafil no superó los 200 nM en ningún individuo y fue constantemente bien tolerado. Las dosis únicas de antiácido (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectó la biodisponibilidad del sildenafil.

En un estudio de voluntarios de sexo masculino, la administración conjunta del antagonista de la endotelina, bosentán, (un inductor de CYP3A4 [moderado], CYP2C9 y posiblemente de CYP2C19) en el estado de equilibrio (125 mg dos veces por día) con sildenafil en el estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) causó una disminución del 62.6% y 55.4% en AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  del sildenafil, respectivamente. El sildenafil aumentó AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de bosentán en un 49,8% y 42%, respectivamente. Se espera que la administración concomitante de los inductores fuertes de CYP3A4, como rifampicina provoque grandes disminuciones en las concentraciones plasmáticas del sildenafil.

Los datos de farmacocinética de los pacientes de los estudios clínicos no mostraron efecto sobre la farmacocinética del sildenafil de los inhibidores del CYP2C9 (como

tolbutamida, warfarina), los inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), y bloqueadores de los canales del calcio.

En voluntarios sanos de sexo masculino no hubo evidencia de un efecto de la azitromicina 500 mg al día durante 3 días) sobre ABC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ , constante de la tasa de eliminación, o vida media subsiguiente del sildenafil o su principal metabolito circulante.

### **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 ( $IC_{50} >150 \mu M$ ) del citocromo P450.

Dadas las concentraciones plasmáticas pico del sildenafil de cerca de  $1 \mu M$  después de las dosis recomendadas, es poco probable que el sildenafil altere la depuración de sustratos de las isoenzimas.

#### **Estudios *in vivo*:**

Se ha demostrado que el sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos agudos y crónicos. En consecuencia, está contraindicado el uso de donantes de óxido nítrico, nitratos orgánicos, o nitritos orgánicos en cualquier forma ya sea regular o intermitente con sildenafil (véase la sección **Contraindicaciones**).

En tres estudios específicos de interacción fármaco-fármaco, el alfa-bloqueador doxazosin (4 mg y 8 mg) y el sildenafil (25 mg, 50 mg, o 100 mg) se administraron al mismo tiempo a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizados con terapia con doxazosin. En estas poblaciones de estudio se observaron reducciones adicionales promedio de presión arterial supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, y 8/4 mmHg, y reducciones adicionales promedio de presión arterial de pies 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando se administraron sildenafil y doxazosin al mismo tiempo a pacientes estabilizados con terapia con doxazosin, se produjeron unos pocos informes de pacientes que experimentaron hipotensión sintomática postural. Estos informes incluyeron mareo y lipotimia, pero no síncope. La administración concomitante de sildenafil a pacientes que toman terapia con alfa-bloqueadores puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles. (Véase la sección **Dosis y vía de administración** y sección **Precauciones generales**).

No se demostraron interacciones importantes cuando se administró sildenafil (50 mg) conjuntamente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos los cuales son metabolizados por el CYP2C9.

El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, ambos los cuales son sustratos del CYP3A4 (véase arriba, **Efectos de otros medicamentos sobre el sildenafil**).

El sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) causó una disminución del 49,8% en ABC del bosentán y un aumento del 42% en la  $C_{m\acute{a}x}$  del bosentán (125 mg dos veces por día) (consulte arriba, **Efectos de otros medicamentos en el sildenafil**).

El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangría causado por la aspirina (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con niveles promedio máximos de alcohol en sangre de 0,08% (80 mg/dL).

No se observó interacción cuando se administró sildenafil (100 mg) conjuntamente con amlodipino en pacientes hipertensos. La reducción adicional promedio de la presión arterial supina fue de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica.

El análisis de la base de datos de seguridad no mostró diferencia en el perfil de efectos secundarios en pacientes que toman sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

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

No se revelaron evidencias de carcinogenicidad relacionada con el medicamento en un estudio de 24 meses de duración en ratas en dosis de hasta 42 veces la máxima dosis humana recomendada (MRHD) en mg/kg y cerca de cinco veces la MRHD en mg/m<sup>2</sup> y en un estudio de 18-21 meses en ratones con dosis de hasta 21 veces la MRHD en mg/kg (cerca de dos veces la MRHD en mg/m<sup>2</sup>).

Las pruebas de mutagenicidad bacteriana e *in vivo* fueron negativas.

No hubo efecto sobre la motilidad o la morfología de los espermatozoides después de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de sildenafil masticables son para administración oral y deben masticarse antes de su ingestión, la cual debe ser seguida de la toma de 250 mL de agua.

### Uso en adultos

En la mayoría de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg tomada, según necesidad, cerca de 1 hora antes de la actividad sexual.

Con base en la efectividad y la tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta la dosis máxima recomendada de 100. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La frecuencia máxima de dosificación recomendada es una vez al día.

### Uso en pacientes con deterioro de la función renal

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina = 30 - 80 mL/min).

Dado que la depuración del sildenafil está reducida en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min), se debe considerar una dosis de 25 mg.

### Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Dado que la depuración del sildenafil está reducida en pacientes con deterioro de la función hepática (p.ej. cirrosis), se debe considerar una dosis de 25 mg.

### Uso en pacientes que toman otros medicamentos

Dado el grado de la interacción en los pacientes que reciben terapia concomitante con ritonavir (véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**), se recomienda no exceder una dosis única máxima de 25 mg de sildenafil en un periodo de 48 horas.

Se debe considerar una dosis de inicio de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento concomitante con los inhibidores del CYP3A4 (p.ej. eritromicina, saquinavir, ketoconazol, itraconazol). Véase la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**.

Con el fin de minimizar la posibilidad de que sobrevenga hipotensión postural, los pacientes deben estar estables con una terapia con alfa-bloqueadores antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, se ha de considerar la iniciación de sildenafil en dosis más bajas (véase la sección **Precauciones generales** y la sección **Interacciones medicamentosas y de otro género**).

#### **Uso en niños**

Sildenafil no está indicado para uso en niños (<18 años de edad).

#### **Uso en varones ancianos**

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes ancianos.

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

En estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis más bajas pero las tasas de incidencia y la gravedad aumentaron.

En casos de sobredosis se deberán tomar las medidas convencionales de soporte que se requieran.

No es de esperar que la diálisis renal acelere la depuración ya que el sildenafil se une estrechamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina por la orina.

### **13. PRESENTACIONES**

Caja con 1, 2, 4 y 8 tabletas de 50 mg.  
Caja con 1, 2, 4 y 8 tabletas de 100 mg.

### **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
No se administre a 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:** 134M2010 SSA IV  
®Marca Registrada

**Clave de IPP:** 183300415D0141  
**Fecha de aprobación:** 14-Sep-2018

**Para control Interno de Pfizer**

<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Revisión Regulatoria</b>	Janahara Howard
<b>Fecha derevisión:</b>	01-Ago-2018
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	María Luisa Almeida Reyna
<b>Fecha de Aprobación:</b>	24/JUL/2018
<b>Referencia:</b>	CDSv15.0_02-Jul-2018
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualizacion de CDS en los rubros: 7. Precauciones generales, 17. Leyendas de protección. 18. Nombre y domicilio del laboratorio.