

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar VIAGRA de forma segura y eficaz. Consulte la información completa para la prescripción de VIAGRA.

VIAGRA® (citrato de sildenafil) comprimidos para administración oral
Aprobación inicial de EE. UU.: 1998

-----CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES-----

Contraindicaciones, estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitantes (4.3)

-----INDICACIONES Y USO-----

VIAGRA es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE) (1).

-----POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN-----

- Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg administrada, según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, VIAGRA se puede tomar entre 30 minutos y 4 horas antes de la actividad sexual (2.1).
- Según la eficacia y la tolerancia, la dosis se puede aumentar a un máximo de 100 mg o reducir a 25 mg (2.1).
- La frecuencia máxima de dosis recomendada es 1 vez al día (2.1).

-----FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos: 25 mg, 50 mg, 100 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- La administración de VIAGRA a pacientes que usan donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, está contraindicada. Se demostró que VIAGRA potencia el efecto hipotensor de los nitratos (4.1, 7.1, 12.2).
- También está contraindicado para casos de hipersensibilidad conocida al sildenafil u otro componente del comprimido (4.2).
- Administración con estimuladores de la guanilato ciclasa (GC), como riociguat (4.3).

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Los pacientes no deben usar VIAGRA si la actividad sexual no está recomendada debido a problemas cardiovasculares (5.1).
- Los pacientes deben buscar tratamiento de urgencia si la erección dura más de 4 horas. Use VIAGRA con precaución en los pacientes con tendencia al priapismo (5.2).
- Los pacientes deben suspender el uso de VIAGRA y buscar atención médica si ocurre una pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos. Esto podría

ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA). VIAGRA se debe usar con precaución y solo en casos en que los beneficios esperados superen los riesgos posibles en los pacientes con antecedentes de NOIANA. Los pacientes con disco óptico “pequeño” también pueden tener un riesgo mayor de padecer NOIANA. (5.3)

- Los pacientes deben dejar de usar VIAGRA y buscar atención médica de forma inmediata si experimentan una disminución o una pérdida repentina de la audición (5.4).
- Se aconseja tener precaución cuando se administra VIAGRA junto con alfabloqueantes o antihipertensores. El uso concomitante puede causar hipotensión (5.5).
- La exposición a dosis más altas de sildenafil puede causar disminución de la tensión arterial, síncope y erecciones prolongadas. La exposición al sildenafil se incrementa en pacientes que toman inhibidores fuertes del citocromo CYP, como ritonavir. En estos casos, se recomienda una reducción de la dosis de VIAGRA (2.4, 5.6).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 2\%$) incluyen dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, visión anormal, congestión nasal, dolor de espalda, mialgia, náuseas, mareos y erupciones (6.1).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer al 1-800-438-1985 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA-----

- VIAGRA puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, los alfabloqueantes y los antihipertensores (4.1, 5.5, 7.1, 7.2, 7.3, 12.2).
- Si se usan alfabloqueantes de forma concomitante, comience con una dosis de VIAGRA de 25 mg (2.3).
- Para los inhibidores del citocromo CYP3A4 (p. ej., ritonavir, ketoconazol, itraconazol y eritromicina), aumente la dosis de VIAGRA (2.4, 7.4, 12.3).
 - Ritonavir: no exceda la dosis máxima única de 25 mg en un período de 48 horas (2.4, 5.6).
 - Eritromicina o inhibidores fuertes del citocromo CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol y saquinavir): considere una dosis inicial de 25 mg (2.4, 7.4).

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Uso geriátrico: considere una dosis inicial de 25 mg (2.5, 8.5).
- Deterioro renal grave: considere una dosis inicial de 25 mg (2.5, 8.6).
- Deterioro hepático: considere una dosis inicial de 25 mg (2.5, 8.7).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y un prospecto para pacientes aprobado por la FDA.

Revisión: 10/2015

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la dosificación
- 2.2 Uso con alimentos
- 2.3 Ajuste de la dosificación en situaciones específicas
- 2.4 Ajuste de la dosificación debido a interacción medicamentosa
- 2.5 Ajuste de la dosificación en poblaciones específicas

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Nitratos
- 4.2 Reacciones de hipersensibilidad
- 4.3 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitantes

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Problemas cardiovasculares
- 5.2 Erecciones prolongadas y priapismo
- 5.3 Efectos en los ojos
- 5.4 Pérdida de la audición
- 5.5 Hipotensión en casos de administración concomitante de alfabloqueantes o antihipertensores
- 5.6 Reacciones adversas en casos de administración concomitante de ritonavir
- 5.7 Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil
- 5.8 Efectos en la hemorragia
- 5.9 Asesoramiento para pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

- 7.1 Nitratos
- 7.2 Alfabloqueantes
- 7.3 Amlodipina
- 7.4 Ritonavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4
- 7.5 Alcohol

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa para la prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

VIAGRA está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

2 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la dosificación

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg administrada, según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, VIAGRA puede tomarse entre 30 minutos y 4 horas antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosis recomendada es 1 vez al día.

Según la eficacia y la tolerancia, la dosis se puede aumentar a la dosis máxima recomendada de 100 mg o reducir a 25 mg.

2.2 Uso con alimentos

VIAGRA se puede tomar con o sin alimentos.

2.3 Ajuste de la dosificación en situaciones específicas

Se ha demostrado que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos, de modo que la administración en pacientes que usan donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, está contraindicada [*consulte Contraindicaciones (4.1), Interacción medicamentosa (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

Cuando se administra VIAGRA junto con alfabloqueantes, los pacientes deben estar estables con un tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA, el cual debe comenzar con una dosis de 25 mg [*consulte Advertencias y precauciones (5.5), Interacción medicamentosa (7.2) y Farmacología clínica (12.2)*].

2.4 Ajuste de la dosificación debido a interacción medicamentosa

Ritonavir

La dosis recomendada para los pacientes que reciben tratamiento con ritonavir es de 25 mg antes de la actividad sexual. La dosis máxima recomendada es de 25 mg dentro de un período de 48 horas, ya que la administración concomitante aumenta 11 veces los niveles de sildenafil en sangre [*consulte Advertencias y precauciones (5.6), Interacción medicamentosa (7.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

Inhibidores del citocromo CYP3A4

Considere una dosis inicial de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores fuertes del citocromo CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol o saquinavir) o eritromicina. Los datos clínicos han mostrado que la administración concomitante de saquinavir o eritromicina aumenta 3 veces los niveles plasmáticos de sildenafil [*consulte Interacción medicamentosa (7.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

2.5 Ajuste de la dosificación en poblaciones específicas

Considere una dosis inicial de 25 mg en pacientes mayores de 65 años de edad, pacientes con deterioro hepático (p. ej., cirrosis) y pacientes con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), ya que la

administración de VIAGRA en estos pacientes dio como resultado mayores niveles plasmáticos de sildenafil [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.5, 8.6, 8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

VIAGRA se presenta como comprimidos azules recubiertos con forma de diamante redondeada que contienen citrato de sildenafil en concentraciones de 25 mg, 50 mg o 100 mg. Los comprimidos contienen la inscripción PFIZER de un lado y la inscripción VGR25, VGR50 o VGR100 del otro para indicar la concentración de la dosis.

4 CONTRAINDICACIONES

4.1 Nitratos

En consonancia con los efectos conocidos en la vía de óxido nítrico/GMPc [*consulte Farmacología clínica (12.1, 12.2)*], se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos; por lo tanto, su administración en pacientes que usan donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, ya sea regularmente o a intervalos, está contraindicada.

Se desconoce cuándo es seguro administrar, en caso de que sea necesario, los nitratos después de que los pacientes hayan tomado VIAGRA. Si bien los niveles plasmáticos de sildenafil son mucho más bajos 24 horas después de la dosis que durante la concentración máxima, se desconoce en este momento si es seguro administrar los nitratos de forma concomitante [*consulte Posología y administración (2.3), Interacción medicamentosa (7.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

4.2 Reacciones de hipersensibilidad

VIAGRA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al sildenafil, contenido en los medicamentos VIAGRA y REVATIO, o a algún componente del comprimido. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidas erupciones y urticaria [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

4.3 Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC) concomitantes

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Problemas cardiovasculares

La actividad sexual presenta un riesgo cardíaco potencial en pacientes con una enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, normalmente, no deben usarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido VIAGRA, en hombres para los cuales no se recomienda la actividad sexual debido a problemas cardiovasculares subyacentes. La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir una determinación de las causas subyacentes posibles y la identificación del tratamiento apropiado luego de una evaluación médica completa.

VIAGRA tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que generaron disminuciones transitorias de la tensión arterial en decúbito supino en voluntarios sanos (disminución máxima media de 8,4/5,5 mmHg), [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. Si bien normalmente se esperaría que esto no tuviera consecuencias graves en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir VIAGRA, los médicos deben considerar con atención si los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían verse perjudicados por dichos efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual.

Debe usarse con precaución en los pacientes que presenten las siguientes afecciones subyacentes que pueden ser especialmente sensibles a la acción de los agentes vasodilatadores, incluido VIAGRA: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis valvular aórtica, estenosis subaórtica hipertrópica idiopática) y alteración grave del control autónomo de la tensión arterial.

No existen datos de estudios clínicos controlados sobre la seguridad o la eficacia de VIAGRA en los siguientes grupos. Si se prescribe este medicamento, se lo debe hacer con precaución.

- Pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, un ictus o una arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses.
- Pacientes con hipotensión en reposo (tensión arterial <90/50 mmHg) o hipertensión en reposo (tensión arterial >170/110 mmHg).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad de las arterias coronarias que causa angina inestable.

5.2 Erecciones prolongadas y priapismo

Se han notificado pocos casos de erecciones que se prolongan durante más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas que se prolongan durante más de 6 horas) desde la aprobación de la comercialización de VIAGRA. En caso de sufrir una erección que se prolongue durante más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. El priapismo, si no se trata de inmediato, podría causar daños al tejido peneano y pérdida permanente de potencia.

VIAGRA debe usarse con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con afecciones que generan una predisposición al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia). Sin embargo, no existen datos de estudios clínicos controlados sobre la seguridad o la eficacia de VIAGRA en pacientes con anemia de células falciformes u otros tipos relacionados de anemia.

5.3 Efectos en los ojos

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que suspendan el uso de todos los inhibidores de fosfodiesterasas tipo 5 (PDE5), incluido VIAGRA, y que busquen atención médica en caso de pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos. Dicho acontecimiento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una afección rara que genera disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión. Se han notificado pocos casos de aparición de dicha afección durante el uso de todos los inhibidores de la PDE5 luego de la comercialización. Según las publicaciones, la incidencia anual de NOIANA es de entre 2,5 y 11,8 casos cada 100.000 en hombres de 50 años de edad o mayores. Mediante un estudio de observación, se evaluó si el uso reciente de inhibidores de la PDE5, como clase, estaba asociado con el comienzo agudo de la NOIANA. Los resultados sugieren un aumento del riesgo de padecer NOIANA de aproximadamente 2 veces dentro de 5 semividas de uso de inhibidores de la PDE5. No se puede determinar, a partir de esta información, si estos acontecimientos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [*consulte Reacciones adversas (6.2)*].

Los médicos deben tener en cuenta si los pacientes con factores de riesgo subyacentes de sufrir NOIANA podrían verse perjudicados por el uso de inhibidores de la PDE5. Las personas que ya hayan sufrido NOIANA tienen un riesgo mayor de recurrencia de la afección. Por lo tanto, los inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, deben usarse con precaución en estos pacientes y solo cuando los beneficios esperados superan los riesgos. Las personas con disco óptico “pequeño” tienen un mayor riesgo de padecer NOIANA en comparación con la población general. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para respaldar el estudio de posibles usuarios de inhibidores de la PDE5,

incluido VIAGRA, para detectar esta afección poco común.

No existen datos de estudios clínicos controlados sobre la seguridad o la eficacia de VIAGRA en pacientes con retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen desórdenes genéticos de las fosfodiesterasas retinianas); si se prescribe este medicamento, se lo debe hacer con precaución.

5.4 Pérdida de la audición

Los médicos deben recomendarles a los pacientes que suspendan el tratamiento con inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, y busquen atención médica de inmediato en caso de disminución o pérdida repentinas de la audición. Se han notificado casos de dicha afección, que puede estar acompañada por acúfenos y mareos, durante el uso de inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA. No se puede determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*].

5.5 Hipotensión en casos de administración concomitante de alfabloqueantes o antihipertensores

Alfabloqueantes

Se recomienda precaución para la administración concomitante de inhibidores de la PDE5 y alfabloqueantes. Tanto los inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, como los agentes alfabloqueantes adrenérgicos son vasodilatadores que reducen la tensión arterial. Cuando se usan vasodilatadores de forma conjunta, puede ocurrir un efecto acumulativo en la tensión arterial. En algunos pacientes, el uso concomitante de estas dos clases de fármacos puede reducir considerablemente la tensión arterial [*consulte Interacción medicamentosa (7.2) y Farmacología clínica (12.2)*], lo cual genera hipotensión sintomática (p. ej., mareos, vahídos y desmayos).

Debe tenerse en cuenta la siguiente información:

- Los pacientes que presentaron inestabilidad hemodinámica durante el tratamiento solo con alfabloqueantes tienen un riesgo mayor de sufrir hipotensión sintomática con el uso concomitante de inhibidores de la PDE5. Los pacientes deben estar estables con un tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la PDE5.
- En los pacientes que están estables con un tratamiento con alfabloqueantes, el tratamiento con inhibidores de la PDE5 debe iniciarse con la dosis mínima [*consulte Posología y modo de administración (2.3)*].
- En los pacientes que ya estén recibiendo una dosis optimizada de inhibidores de la PDE5, debe iniciarse el tratamiento con alfabloqueantes con la dosis mínima. El aumento gradual de la dosis de alfabloqueantes puede estar asociado con una mayor disminución de la tensión arterial cuando se toman inhibidores de la PDE5.
- La seguridad del uso concomitante de inhibidores de la PDE5 y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, incluida la depleción de volumen intravascular y el uso de otros fármacos antihipertensores.

Antihipertensores

VIAGRA tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas y puede disminuir aún más la tensión arterial en los pacientes que toman medicamentos antihipertensores.

En otro estudio de interacción medicamentosa, la administración oral concomitante de amlodipina, 5 mg o 10 mg, y VIAGRA, 100 mg, a pacientes hipertensos produjo una disminución adicional media de la tensión arterial de 8 mmHg para la presión sistólica y 7 mmHg para la presión diastólica [*consulte Interacción medicamentosa (7.3) y Farmacología clínica (12.2)*].

5.6 Reacciones adversas en casos de administración concomitante de ritonavir

La administración concomitante del inhibidor de proteasas ritonavir aumenta sustancialmente las concentraciones de sildenafil en suero (aumento de 11 veces en el área bajo la curva [ABC]). Si se prescribe VIAGRA a pacientes que toman ritonavir, se lo debe hacer con precaución. Los datos sobre pacientes expuestos a niveles sistémicos altos de sildenafil son limitados. Se notificaron casos de disminución de la tensión arterial, síncope y erecciones prolongadas en algunos voluntarios sanos expuestos a dosis altas de sildenafil (entre 200 y 800 mg). Para disminuir la probabilidad de que los pacientes que toman ritonavir experimenten reacciones adversas, se recomienda una disminución de la dosis de sildenafil [*consulte Posología y modo de administración (2.4), Interacción medicamentosa (7.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

5.7 Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de la combinación de VIAGRA con otros inhibidores de la PDE5, incluido REVATIO u otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que utilizan el fármaco sildenafil u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Tales combinaciones pueden disminuir aún más la tensión arterial. Por lo tanto, no se recomiendan.

5.8 Efectos en la hemorragia

Se han notificado casos de hemorragia en pacientes que han tomado VIAGRA después de su comercialización. No se ha establecido una relación causal entre VIAGRA y estos acontecimientos. En los seres humanos, VIAGRA no tiene un efecto en la duración de la hemorragia, ya sea que se tome solo o con aspirina. Sin embargo, los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). Además, la combinación de heparina y VIAGRA tuvo un efecto acumulativo en la duración de la hemorragia en un conejo anestesiado, pero esta interacción no se ha estudiado en seres humanos.

Se desconoce la seguridad de VIAGRA en pacientes con trastornos hemorrágicos y pacientes con ulceraciones pépticas activas.

5.9 Asesoramiento para pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual

El uso de VIAGRA no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Debe considerarse brindar a los pacientes asesoramiento sobre las medidas de protección necesarias para evitar el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluido el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Problemas cardiovasculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Erección prolongada y priapismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Efectos en los ojos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].
- Pérdida de la audición [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Hipotensión en casos de administración concomitante de alfabloqueantes o antihipertensores [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Reacciones adversas con el uso concomitante de ritonavir [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Combinación con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].
- Efectos en la hemorragia [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].
- Asesoramiento para pacientes sobre enfermedades de transmisión sexual [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos ($\geq 2\%$) incluyen dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, visión anormal, congestión nasal, dolor de espalda, mialgia, náuseas, mareos y erupciones.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones de amplia variación, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Se administró VIAGRA a más de 3.700 pacientes (de entre 19 y 87 años de edad) en ensayos clínicos llevados a cabo en todo el mundo antes de la comercialización. Se trataron más de 550 pacientes durante más de 1 año.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la tasa de suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas para el grupo que recibió VIAGRA (2,5 %) no fue considerablemente diferente de la tasa correspondiente al placebo (2,3 %).

En los estudios de dosis fija, la incidencia de algunas reacciones adversas aumentó con la dosis. El tipo de reacciones adversas en los estudios de dosis flexible, los cuales reflejan el régimen de dosificación recomendado, fue similar al de los estudios de dosis fija. Para las dosis superiores al rango de dosis recomendado, las reacciones adversas fueron similares a las descritas en la tabla 1, pero, generalmente, se notificaron con mayor frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas por $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron VIAGRA y notificadas con mayor frecuencia en comparación con los pacientes que recibieron placebo en estudios en fase II/III de dosis fija

Reacciones adversas	25 mg (n = 312)	50 mg (n = 511)	100 mg (n = 506)	Placebo (n = 607)
Dolor de cabeza	16 %	21 %	28 %	7 %
Rubefacción	10 %	19 %	18 %	2 %
Dispepsia	3 %	9 %	17 %	2 %
Visión anormal [†]	1 %	2 %	11 %	1 %
Congestión nasal	4 %	4 %	9 %	2 %
Dolor de espalda	3 %	4 %	4 %	2 %
Mialgia	2 %	2 %	4 %	1 %
Náuseas	2 %	3 %	3 %	1 %
Mareos	3 %	4 %	3 %	2 %
Erupción	1 %	2 %	3 %	1 %

[†]Visión anormal: pasajera y de gravedad leve a moderada; incluye, principalmente, visión imperfecta de los colores, pero también sensibilidad mayor a la luz o visión borrosa.

Cuando se tomó VIAGRA según la dosis recomendada (es decir, solo cuando fuera necesario) en ensayos clínicos controlados con placebo y de dosis flexible de una duración de entre 2 y 26 semanas, los pacientes tomaron VIAGRA, al menos, 1 vez a la semana, y se notificaron las siguientes reacciones:

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas por ≥ 2 % de los pacientes que recibieron VIAGRA y notificadas con mayor frecuencia en comparación con los pacientes que recibieron placebo en estudios en fase II/III de dosis flexible

Reacciones adversas	VIAGRA	PLACEBO
	N = 734	N = 725
Dolor de cabeza	16 %	4 %
Rubefacción	10 %	1 %
Dispepsia	7 %	2 %
Congestión nasal	4 %	2 %
Visión anormal [†]	3 %	0 %
Dolor de espalda	2 %	2 %
Mareos	2 %	1 %
Erupción	2 %	1 %

[†]Visión anormal: pasajera y de gravedad leve; incluye, principalmente, visión imperfecta de los colores, pero también sensibilidad mayor a la luz o visión borrosa. En estos estudios, solo un paciente suspendió el tratamiento por experimentar visión anormal.

Los siguientes acontecimientos ocurrieron en < 2 % de los pacientes en ensayos clínicos controlados. La relación causal con VIAGRA es incierta. Los acontecimientos notificados incluyen aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco. Se omiten los acontecimientos menores y las notificaciones demasiado imprecisas como para ser importantes.

Cuerpo en general: edema de cara, reacción fotosensible, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor en el abdomen, reacción alérgica, dolor de pecho, lesión traumática accidental.

Aparato cardiovascular: angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia de miocardio, trombosis cerebral, parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

Aparato digestivo: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, boca seca, pruebas de función hepática anormales, hemorragia rectal, gingivitis.

Sistemas hematológico y linfático: anemia y leucopenia.

Aparato metabólico y nutricional: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucémica, hipernatremia.

Sistema musculoesquelético: artritis, artrosis, mialgia, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Sistema nervioso: ataxia, hipertoniá, neuralgia, neuropatía, parestesias, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipoestesia.

Aparato respiratorio: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, expectoración aumentada, tos aumentada.

Piel y apéndices cutáneos: urticaria, herpes simplex, prurito, sudoración, ulceración de la piel, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa.

Sentidos especiales: disminución o pérdida repentinas de la audición, midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acúfenos,

dolor de ojos, dolor de oídos, hemorragia en el ojo, cataratas, ojos secos.

Aparato urogenital: cistitis, nicturia, micciones frecuentes, aumento de tamaño de la mama, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

El análisis de la base de datos sobre la seguridad de los ensayos clínicos controlados no mostró una diferencia aparente en cuanto a las reacciones adversas entre los pacientes que tomaron VIAGRA sin medicamentos antihipertensores y los pacientes que tomaron VIAGRA con medicamentos antihipertensores. Este análisis se realizó de forma retrospectiva y la potencia era insuficiente para detectar diferencias especificadas previamente entre las reacciones adversas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas después de la aprobación del uso de VIAGRA. Debido a que se desconocen las dimensiones de la población que notificó estas reacciones voluntariamente, no siempre es posible calcular la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición al fármaco de forma confiable. Estos acontecimientos se han seleccionado debido a su gravedad, frecuencia de notificación, falta de causa alternativa clara o una combinación de estos factores.

Acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares graves; incluido infarto del miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, hipertensión, hemorragias subaracnoideas, hemorragias intracerebrales y hemorragias pulmonares que ocurrieron en simultáneo con el uso de VIAGRA luego de la comercialización. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Se notificó que muchos de estos acontecimientos ocurrieron durante la actividad sexual o al poco tiempo de esta; mientras que algunos casos ocurrieron al poco tiempo de usar VIAGRA sin actividad sexual. Se notificó que otros casos ocurrieron entre horas y días después de usar VIAGRA y tener actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con el uso de VIAGRA, la actividad sexual, la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, una combinación de estos factores u otros factores [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Sistemas hematológico y linfático: crisis vaso-oclusiva. En un estudio pequeño finalizado prematuramente de REVATIO (sildenafil) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria a la enfermedad de células falciformes, las crisis vaso-oclusivas que requirieron hospitalización se notificaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron sildenafil que en pacientes que, por aleatorización, recibieron placebo. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo para los hombres que recibieron VIAGRA para tratar la disfunción eréctil.

Sistema nervioso: crisis, crisis recurrente, ansiedad y amnesia global transitoria.

Aparato respiratorio: epistaxis.

Sentidos especiales:

Audición: se han notificado casos de disminución o pérdida repentinas de la audición que ocurrieron en simultáneo con el uso de inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, luego de la comercialización. En algunos casos, se notificaron afecciones médicas y otros factores que pudieron haber tenido un rol en los acontecimientos otológicos adversos. En muchos casos, la información de seguimiento médico era limitada. No es posible determinar si estos acontecimientos notificados están directamente relacionados con el uso de VIAGRA, los factores de riesgo de pérdida de la audición subyacentes del paciente, una combinación de estos factores u otros factores [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Visión: diplopía, disminución o pérdida temporales de la visión, enrojecimiento ocular u ojo inyectado de sangre, ardor ocular, hinchazón o presión ocular, presión intraocular aumentada, edema retiniano, enfermedad vascular

retiniana o hemorragia retiniana, y tracción o desprendimiento vítreo.

Se notificaron pocos casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una causa de la disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión, que ocurrieron en simultáneo con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluido VIAGRA, luego de la comercialización. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo subyacentes anatómicos o vasculares de desarrollar NOIANA, incluidos, entre otros, los siguientes: baja proporción copa-disco (“disco pequeño”), más de 50 años de edad, diabetes, hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos acontecimientos notificados están directamente relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5, los factores de riesgo vascular o los defectos anatómicos subyacentes del paciente, una combinación de estos factores u otros factores [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*].

Aparato urogenital: erecciones prolongadas, priapismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) e Información de asesoramiento para pacientes (17)*] y hematuria.

7 INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

7.1 Nitratos

La administración de VIAGRA junto con donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma, está contraindicada. En consonancia con los efectos conocidos sobre la vía de óxido nítrico/GMPc, se halló que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos [*consulte Posología y modo de administración (2.3), Contraindicaciones (4.1) y Farmacología clínica (12.2)*].

7.2 Alfabloqueantes

Se debe tener precaución al administrar alfabloqueantes de forma concomitante con VIAGRA, debido a los posibles efectos acumulativos de disminución de la tensión arterial. Cuando se administra VIAGRA de forma concomitante con alfabloqueantes, los pacientes deben estar estables con un tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA. El tratamiento con VIAGRA se debe iniciar con la dosis más baja [*consulte Posología y modo de administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología clínica (12.2)*].

7.3 Amlodipina

Cuando se administró VIAGRA 100 mg de forma concomitante con amlodipina (5 mg o 10 mg) a pacientes hipertensos, la disminución adicional media de la tensión arterial en decúbito supino fue de 8 mmHg para la presión sistólica y de 7 mmHg para la presión diastólica [*consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología clínica (12.2)*].

7.4 Ritonavir y otros inhibidores del citocromo CYP3A4

La administración concomitante de ritonavir, un inhibidor fuerte del citocromo CYP3A4, aumentó enormemente la exposición sistémica al sildenafil (aumento de 11 veces en el ABC). Por lo tanto, se recomienda no exceder la dosis máxima única de 25 mg de VIAGRA en un período de 48 horas [*consulte Posología y modo de administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

La administración concomitante de eritromicina, un inhibidor moderado del citocromo CYP3A4, generó aumentos del 160 % y del 182 % en los valores de la $C_{máx}$ y el ABC del sildenafil, respectivamente. La administración concomitante de saquinavir, un inhibidor moderado del citocromo CYP3A4 generó aumentos del 140 % y del 210 % en los valores de la $C_{máx}$ y el ABC del sildenafil, respectivamente. Se podría esperar que los inhibidores más fuertes del citocromo CYP3A4, como el ketoconazol y el itraconazol, tengan efectos aún mayores que los del saquinavir. Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg de VIAGRA para los pacientes que toman eritromicina o inhibidores fuertes del citocromo CYP3A4 (como saquinavir, ketoconazol e itraconazol) [*consulte Posología y modo de administración (2.4) y Farmacología clínica (12.3)*].

7.5 Alcohol

En un estudio sobre interacción medicamentosa, se administró sildenafil 50 mg con alcohol 0,5 g/kg y se lograron niveles medios máximos de alcohol en sangre del 0,08 %. El sildenafil no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos [*consulte Farmacología clínica (12.2)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo, categoría B

VIAGRA no está indicado para uso en mujeres. No hay estudios adecuados y correctamente controlados de sildenafil en mujeres embarazadas.

Resumen de riesgo

Según datos sobre estudios en animales, no se prevé que VIAGRA aumente el riesgo de resultados de desarrollo adversos en seres humanos.

Datos sobre estudios en animales

No se observaron signos de teratogenia, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos que recibieron hasta 200 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan, respectivamente, alrededor de 20 a 40 veces la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) según mg/m² en una persona de 50 kg. En el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis que no produjo resultados adversos observables fue de 30 mg/kg/día y se administró durante 36 días. En la rata no preñada, el ABC con esta dosis fue aproximadamente 20 veces el ABC humana.

8.4 Uso pediátrico

VIAGRA no está indicado para uso en pacientes pediátricos. No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años de edad o mayores) presentaron un aclaramiento reducido del sildenafil que resultó en valores plasmáticos del ABC de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetil aproximadamente del 84 % y del 107 % más altos, respectivamente, en comparación con los valores de los voluntarios sanos más jóvenes (entre 18 y 45 años de edad) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Debido a las diferencias presentadas en la unión a proteínas plasmáticas según la edad, los aumentos correspondientes en el ABC del sildenafil libre y de su metabolito activo N-desmetil libre fueron del 45 % y del 57 %, respectivamente [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de VIAGRA, el 18 % tenía 65 años de edad o más, mientras que el 2 % tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes más grandes (≥ 65 años de edad) y los más jóvenes (< 65 años de edad).

Sin embargo, debido a que los niveles plasmáticos más elevados pueden aumentar la incidencia de las reacciones adversas, debe considerarse una dosis inicial de 25 mg en los pacientes mayores, ya que la exposición sistémica es más alta [*consulte Posología y modo de administración (2.5)*].

8.6 Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis para los casos de deterioro renal leve (CLcr = entre 50 y 80 ml/min) y moderado (CLcr = entre 30 y 49 ml/min). En los voluntarios con deterioro renal grave (Clcr < 30 ml/min), el aclaramiento del

sildenafil se redujo y generó una exposición plasmática mayor de sildenafil (alrededor de 2 veces), duplicando aproximadamente los valores de la $C_{máx}$ y el ABC. Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg para los pacientes con deterioro renal grave [consulte *Posología y modo de administración* (2.5) y *Farmacología clínica* (12.3)].

8.7 Deterioro hepático

En los voluntarios con deterioro hepático (clase A y B en la escala Child-Pugh), el aclaramiento del sildenafil se redujo y generó una exposición plasmática mayor de sildenafil (47 % para la $C_{máx}$ y 85 % para el ABC). No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con deterioro severo de la función hepática (clase C de la escala Child-Pugh). Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg para los pacientes con cualquier grado de deterioro hepático [consulte *Posología y modo de administración* (2.5) y *Farmacología clínica* (12.3)].

10 SOBREDOSIS

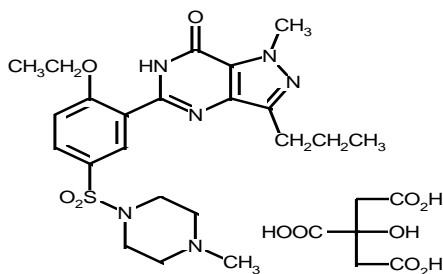
En estudios con voluntarios sanos y dosis de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis menores, pero las tasas de incidencia y los niveles de gravedad aumentaron.

En los casos de sobredosis, se deben adoptar las medidas de apoyo estándar según sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere el proceso de aclaramiento, ya que el sildenafil está fuertemente unido a las proteínas plasmáticas y no se elimina a través de la orina.

11 DESCRIPCIÓN

VIAGRA (citrato de sildenafil) es un tratamiento oral para la disfunción eréctil y está compuesto por sal de citrato de sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica del guanósín monofosfato cíclico (GMPc).

La designación química del citrato de sildenafil es citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, y tiene la siguiente fórmula estructural:



El citrato de sildenafil es un polvo cristalino de color blanco o blancuzco con una solubilidad en agua de 3,5 mg/ml y un peso molecular de 666,7.

VIAGRA se presenta en comprimidos azules recubiertos con forma de diamante redondeada que contienen sildenafil en concentraciones de 25 mg, 50 mg y 100 mg para administración por vía oral. Además del ingrediente activo, citrato de sildenafil, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa, triacetina y laca de aluminio FD&C azul n.º 2.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo fisiológico de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. Luego, el NO activa la enzima guanil ciclasa, lo cual provoca niveles aumentados del guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y genera una relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso que permite el ingreso de sangre.

El sildenafil aumenta el efecto del NO inhibiendo la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la cual es responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso. El sildenafil no tiene un efecto de relajación directo en el cuerpo cavernoso humano aislado. Cuando la estimulación sexual genera la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por parte del sildenafil provoca niveles aumentados de GMPc en el cuerpo cavernoso. Como resultado, el músculo liso se relaja e ingresa sangre al cuerpo cavernoso. El sildenafil, en dosis recomendadas, no tiene efecto si no hay estimulación sexual.

Características de unión

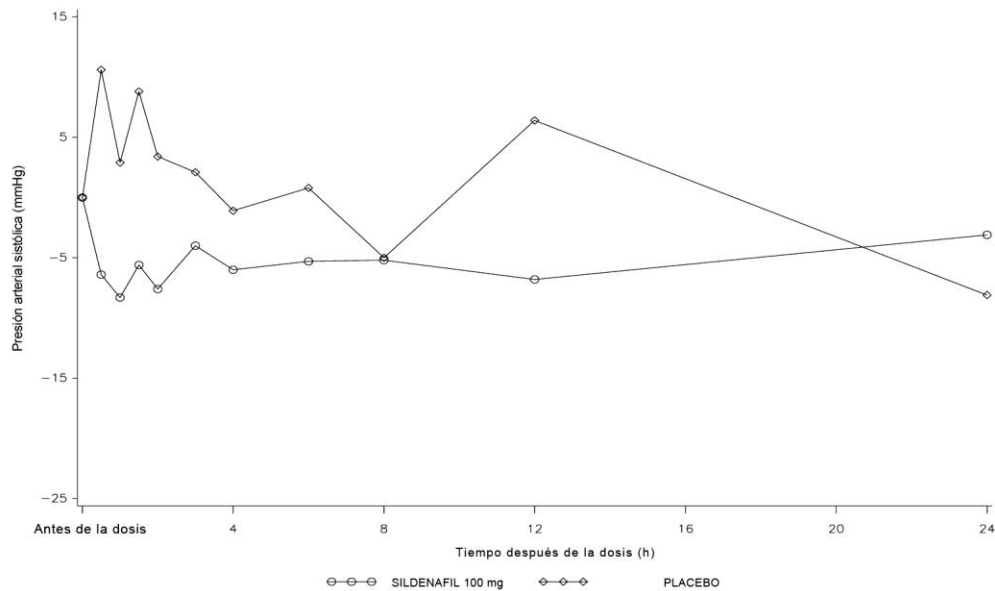
Los estudios *in vitro* han mostrado que el sildenafil es selectivo para la PDE5. Su efecto es más potente en la PDE5 que en otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces el efecto correspondiente a la PDE6, >80 veces el efecto correspondiente a la PDE1 y >700 veces el efecto correspondiente a la PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11). El sildenafil es aproximadamente 4.000 veces más selectivo para la PDE5 en comparación con la PDE3. La PDE3 participa en el control de la contracción cardíaca. El efecto del sildenafil en la PDE5 es solo 10 veces el efecto correspondiente a la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y que participa de la vía de fototransducción de esta. Se cree que esta selectividad menor es la razón de las anomalías relacionadas con la visión de los colores [*consulte Farmacología clínica (12.2)*].

La PDE5, además de encontrarse en el músculo liso del cuerpo cavernoso humano, se encuentra en otros tejidos, incluidos las plaquetas, el músculo liso vascular y visceral, el músculo esquelético, el cerebro, el corazón, el hígado, los riñones, los pulmones, el páncreas, la próstata, la vejiga, los testículos y la vesícula seminal. La inhibición de la PDE5 causada por el sildenafil en algunos de estos tejidos puede ser la razón del aumento de la actividad antiagregante plaquetaria del NO observada *in vitro*, de la inhibición de la formación del trombo plaquetario *in vivo* y de la dilatación arteriovenosa periférica *in vivo*.

12.2 Farmacodinámica

Efectos del VIAGRA en la respuesta eréctil: en 8 estudios controlados con placebo, con enmascaramiento doble y cruzados de pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicogénica, la estimulación sexual dio como resultado mejores erecciones luego de la administración de VIAGRA, en comparación con el placebo, según la evaluación llevada a cabo mediante una medición objetiva de la dureza y la duración de las erecciones (RigiScan®). La mayoría de los estudios evaluaron la eficacia de VIAGRA aproximadamente 60 minutos después de la dosis. La respuesta eréctil, según la evaluación mediante RigiScan®, generalmente aumentó con el aumento de la dosis de sildenafil y de la concentración plasmática. En uno de los estudios, se evaluó la duración del efecto y se observó una duración de hasta 4 horas, pero la respuesta disminuyó en comparación con las 2 horas.

Efectos del VIAGRA en la tensión arterial: las dosis únicas orales de sildenafil (100 mg) administradas a voluntarios sanos produjeron disminuciones en la tensión arterial en sedestación (disminución máxima media en la tensión arterial sistólica y diastólica de 8,3 y 5,3 mmHg, respectivamente). La disminución en la tensión arterial en sedestación fue más notoria aproximadamente entre 1 y 2 horas después de la dosis y no fue diferente en comparación con el placebo a las 8 horas. Se observaron efectos similares en la tensión arterial con dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA. Por lo tanto, los efectos no están relacionados con la dosis o los niveles plasmáticos dentro del intervalo de dosificación. Se registraron efectos más prolongados entre los pacientes que recibieron nitratos de forma concomitante [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].



**Ilustración 1: Cambio medio con respecto al valor basal en sedestación
Tensión arterial sistólica en voluntarios sanos**

Efectos de VIAGRA en la tensión arterial cuando se administra nitroglicerina posteriormente: según el perfil farmacocinético de una dosis oral única de 100 mg administrada a voluntarios sanos, los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a la dosis fueron de aproximadamente 2 ng/ml (en comparación con los niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 440 ng/ml). En los pacientes mayores de 65 años de edad, los pacientes con deterioro hepático (p. ej., cirrosis) y los pacientes con deterioro renal grave (p. ej., aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y uso concomitante de eritromicina o inhibidores fuertes del citocromo CYP3A4, los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a la dosis fueron entre 3 y 8 veces mayores que los niveles de los voluntarios sanos. Si bien los niveles plasmáticos de sildenafil son mucho más bajos 24 horas después de la dosificación que durante la concentración máxima, se desconoce en este momento si es seguro administrar los nitratos de forma concomitante [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].

Efectos de VIAGRA en la tensión arterial cuando se administran alfabloqueantes de forma concomitante: se llevaron a cabo tres estudios aleatorizados controlados con placebo, con enmascaramiento doble, cruzados y de 2 períodos para evaluar la interacción de VIAGRA con la doxazosina, un agente alfabloqueante adrenérgico.

Estudio 1: VIAGRA con doxazosina

En el primer estudio, se administró una dosis oral única de VIAGRA 100 mg o un placebo equivalente en un diseño cruzado de 2 períodos a 4 hombres sanos, en términos generales, con hiperplasia benigna de próstata (HBP). Luego de 14 dosis diarias consecutivas de doxazosina, se administró VIAGRA 100 mg o un placebo equivalente de forma simultánea con la doxazosina. Luego de una revisión de los datos obtenidos de estos primeros 4 pacientes (información detallada a continuación), se redujo la dosis de VIAGRA a 25 mg. Después de eso, se trataron 17 pacientes con VIAGRA 25 mg o un placebo equivalente en combinación con doxazosina 4 mg (15 pacientes) o doxazosina 8 mg (2 pacientes). La edad media de los pacientes era de 66,5 años.

Para los 17 pacientes que recibieron VIAGRA 25 mg o un placebo equivalente, las disminuciones máximas medias con respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95 %) en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo fueron las siguientes:

Disminuciones máximas medias en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo (mmHg)	VIAGRA 25 mg
Decúbito supino	7,4 (-0,9, 15,7)
Bipedestación	6,0 (-0,8, 12,8)

En la ilustración 2, se muestran los perfiles medios del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con 25 mg de VIAGRA o un placebo equivalente.

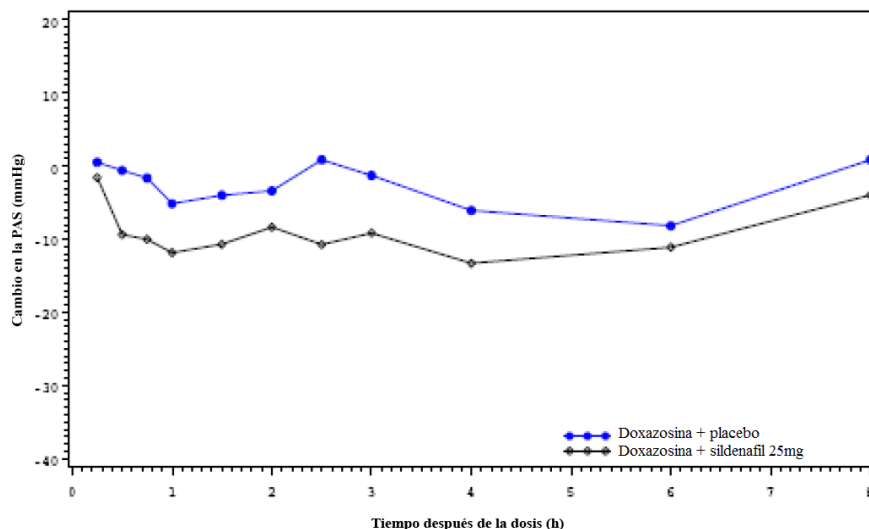


Ilustración 2: Perfil medio del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación

La tensión arterial se midió inmediatamente antes de la dosis y 15, 30 y 45 minutos y 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas posteriores a la dosis de VIAGRA o un placebo equivalente. Los valores atípicos se definieron como pacientes con una tensión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg o una disminución >30 mmHg con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación en uno o más momentos. No hubo pacientes tratados con VIAGRA 25 mg que tuvieran una tensión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg. Hubo tres pacientes con una disminución >30 mmHg con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación luego de una dosis de VIAGRA 25 mg, 1 paciente con una disminución >30 mmHg con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación luego de recibir un placebo y 2 pacientes con una disminución >30 mmHg con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación luego de recibir VIAGRA y un placebo. No se notificaron acontecimientos adversos graves potencialmente relacionados con efectos en la tensión arterial en este grupo.

De los 4 pacientes que recibieron VIAGRA 100 mg en la primera parte de este estudio, se notificó un acontecimiento adverso grave relacionado con el efecto en la tensión arterial (hipotensión postural que comenzó 35 minutos después de la dosis de VIAGRA, con síntomas que duraron 8 horas) en 1 de ellos, y se notificaron acontecimientos adversos leves potencialmente relacionados con efectos en la tensión arterial (mareos, dolor de cabeza y fatiga 1 hora después de la dosis y mareos, vahídos y náuseas 4 horas después de la dosis) en otros 2. No se notificaron casos de síncope entre estos pacientes. Para estos 4 pacientes, las disminuciones máximas medias con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en decúbito supino y en bipedestación luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo fueron de 14,8 mmHg y 21,5 mmHg, respectivamente. Dos de los pacientes tuvieron una tensión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg. Ambos pacientes estaban fuera del protocolo; uno, debido a un valor basal bajo de tensión arterial sistólica, y el otro, debido a una hipotensión ortostática basal.

Estudio 2: VIAGRA con doxazosina

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

Del total de pacientes, 20 recibieron VIAGRA 50 mg, pero solo 19 recibieron un placebo equivalente. Un paciente suspendió el tratamiento prematuramente, debido a un acontecimiento adverso de hipotensión luego de recibir VIAGRA 50 mg. Este paciente había estado tomando minoxidil, un vasodilatador potente, durante el estudio.

Para los 19 pacientes que recibieron tanto VIAGRA como un placebo equivalente, las disminuciones máximas medias con respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95 %) en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo fueron las siguientes:

Disminuciones máximas medias en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo (mmHg)	VIAGRA 50 mg (intervalo de confianza del 95 %)
Decúbito supino	9,08 (5,48, 12,68)
Bipedestación	11,62 (7,34, 15,90)

En la ilustración 3, se muestran los perfiles medios del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con 50 mg de VIAGRA o un placebo equivalente.

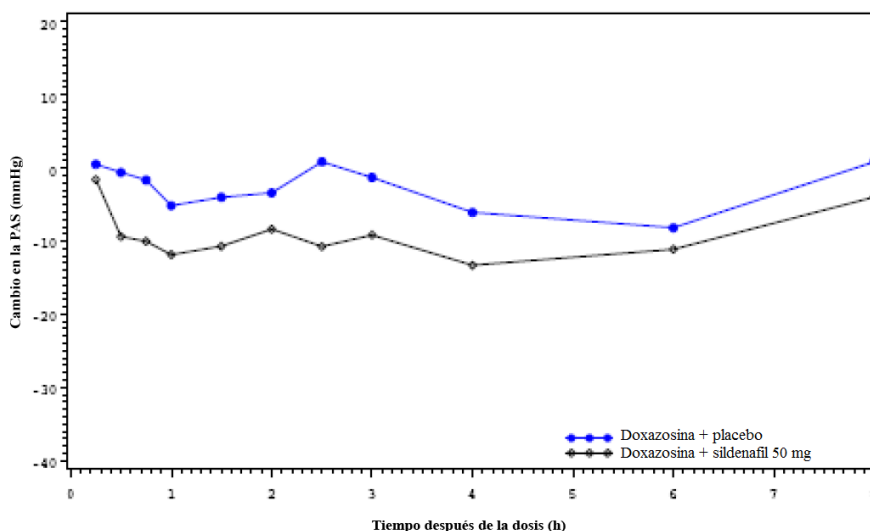


Ilustración 3: Perfil medio del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación

Se midió la tensión arterial luego de la administración de VIAGRA en los mismos momentos que los detallados para el primer estudio con doxazosina. Dos pacientes tuvieron una tensión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg. Para estos pacientes, la hipotensión se notificó como un acontecimiento adverso moderadamente grave, que comenzó aproximadamente 1 hora después de la administración de VIAGRA 50 mg y se resolvió aproximadamente 7,5 horas después. Un paciente experimentó una disminución >30 mmHg de la tensión arterial sistólica en bipedestación con respecto al valor basal luego de recibir VIAGRA 50 mg, y otro paciente experimentó una disminución >30 mmHg de la tensión arterial sistólica en bipedestación con respecto al valor basal luego de recibir VIAGRA 50 mg y un placebo. No se notificaron acontecimientos adversos severos relacionados con la tensión arterial ni episodios de síncope en

este estudio.

Estudio 3: VIAGRA con doxazosina

En el tercer estudio, se administró una dosis oral única de VIAGRA 100 mg o un placebo un equivalente de forma cruzada en 3 períodos a 20 hombres sanos, en términos generales, con HBP. En el primer período de dosis, los pacientes recibieron doxazosina sin enmascaramiento y 1 dosis única de VIAGRA 50 mg simultáneamente, luego de, al menos, 14 días consecutivos de tratamiento con doxazosina. Si un paciente no completaba con éxito este primer período de dosificación, se lo removía del estudio. Se permitió a los pacientes que completaron con éxito el estudio anterior de interacción con doxazosina (con VIAGRA 50 mg) y que no presentaron acontecimientos hemodinámicos adversos importantes saltarse el primer período de dosificación. El tratamiento con doxazosina continuó durante, al menos, 7 días después del primer período. Luego, se administró VIAGRA 100 mg o un placebo equivalente simultáneamente con doxazosina 4 mg (14 pacientes) o doxazosina 8 mg (6 pacientes) con el método cruzado estándar. La edad media de los pacientes en este estudio era de 66,4 años de edad.

Se realizó un cribado sobre 25 pacientes. Se retiró a 2 de ellos luego del primer período del estudio: uno de ellos no cumplía los requisitos del cribado anterior a la dosis y el otro experimentó hipotensión sintomática de gravedad moderada 30 minutos luego de la dosis de VIAGRA 50 mg sin enmascaramiento. De los 20 pacientes que recibieron tratamiento, un total de 13 completó con éxito el primer período de dosis, mientras que 7 de ellos ya habían completado con éxito el estudio previo con doxazosina (con VIAGRA 50 mg).

Para los 20 pacientes que recibieron VIAGRA 100 mg o un placebo equivalente, las disminuciones máximas medias con respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95 %) en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo fueron las siguientes:

Disminuciones máximas medias en la tensión arterial sistólica luego de restar los valores correspondientes al grupo del placebo (mmHg)	VIAGRA 100 mg
Decúbito supino	7,9 (4,6, 11,1)
Bipedestación	4,3 (-1,8,10,3)

En la ilustración 4, se muestran los perfiles medios del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación en los pacientes tratados con doxazosina en combinación con 100 mg de VIAGRA o un placebo equivalente.

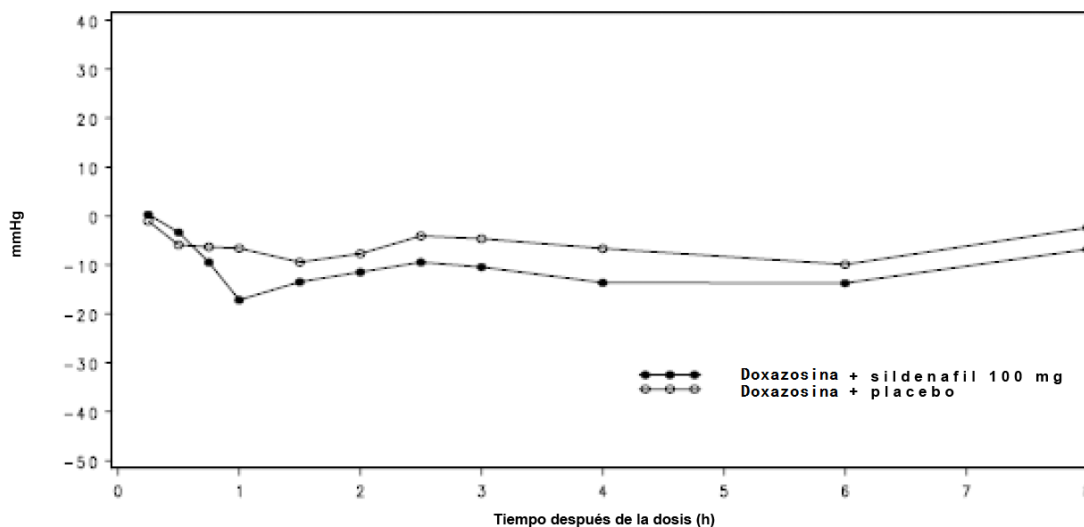


Ilustración 4: Perfil medio del cambio con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación

Se midió la tensión arterial luego de la administración de VIAGRA en los mismos momentos que los detallados para los estudios previos con doxazosina. Tres pacientes tuvieron una tensión arterial sistólica en bipedestación <85 mmHg. Los 3 pacientes estaban tomando VIAGRA 100 mg y todos notificaron, en ese momento, acontecimientos adversos leves de reducción de la tensión arterial sistólica en bipedestación, incluida vasodilatación y vahídos. Cuatro pacientes experimentaron una disminución >30 mmHg con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación luego de recibir VIAGRA 100 mg, 1 paciente experimentó una disminución con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación >30 mmHg luego de recibir placebo y 1 paciente experimentó una disminución con respecto al valor basal en la tensión arterial sistólica en bipedestación >30 mmHg luego de recibir VIAGRA y placebo. Si bien no se notificaron acontecimientos adversos graves potencialmente relacionados con la tensión arterial en este estudio, 1 paciente notificó un episodio de vasodilatación moderada luego de recibir VIAGRA 50 mg y 100 mg. No se notificaron episodios de síncope en este estudio.

Efectos de VIAGRA en la tensión arterial cuando se administran antihipertensores de forma concomitante: cuando se administraron VIAGRA 100 mg por vía oral y amlodipina, 5 mg o 10 mg por vía oral, de forma concomitante a pacientes hipertensos, la reducción acumulada media de la tensión arterial en decúbito supino fue de 8 mmHg para la presión sistólica y de 7 mmHg para la presión diastólica.

Efectos de VIAGRA en la tensión arterial cuando se administra alcohol de forma concomitante: VIAGRA (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol (0,5 g/kg) en los voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre del 0,08 %. La disminución máxima observada en la tensión arterial sistólica fue de -18,5 mmHg cuando se administró sildenafil de forma concomitante con alcohol, en comparación con la disminución máxima observada en la tensión arterial sistólica de -17,4 mmHg cuando se administró únicamente alcohol. La disminución máxima observada en la tensión arterial diastólica fue de -17,2 mmHg cuando se administró sildenafil de forma concomitante con alcohol, en comparación con la disminución máxima observada en la tensión arterial diastólica de -11,1 mmHg cuando se administró únicamente alcohol. No se notificaron casos de mareos posturales o de hipotensión ortostática. No se evaluó, en este estudio, la dosis máxima recomendada de 100 mg de sildenafil [*consulte Interacción medicamentosa (7.5)*].

Efectos de VIAGRA en los parámetros cardiacos: las dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg no produjeron cambios clínicamente relevantes en los ECG de los voluntarios normales.

Los estudios han producido datos relevantes sobre los efectos de VIAGRA en el gasto cardíaco. En un estudio piloto pequeño sin control y sin enmascaramiento, 8 pacientes con enfermedad isquémica cardíaca se sometieron a un cateterismo Swan-Ganz. Se administró una dosis total de 40 mg de sildenafil mediante 4 infusiones intravenosas.

La tabla 3 muestra los resultados de este estudio piloto; las presiones arteriales sistólica y diastólica medias en reposo disminuyeron el 7 % y el 10 % respectivamente, con respecto al valor basal de estos pacientes. Los valores medios en reposo para la presión de la aurícula derecha, la presión de la arteria pulmonar, la presión de la arteria pulmonar ocluida y el gasto cardíaco disminuyeron el 28 %, el 28 %, el 20 % y el 7 %, respectivamente. Si bien esta dosificación total generó concentraciones plasmáticas de sildenafil entre aproximadamente 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas medias luego de una dosis oral única de 100 mg en voluntarios sanos, la respuesta hemodinámica al ejercicio se preservó en estos pacientes.

Tabla 3: Datos sobre valores hemodinámicos en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca estable luego de la administración intravenosa de 40 mg de sildenafil

± Desviación estándar media	En reposo				Luego de 4 minutos de ejercicio			
	N	Valor basal (B2)	n	Sildenafil (D1)	n	Valor basal	n	Sildenafil
Tension arterial pulmonar de oclusión (mmHg)	8	8,1 ± 5,1	8	6,5 ± 4,3	8	36,0 ± 13,7	8	27,8 ± 15,3
Tension arterial pulmonar media (mmHg)	8	16,7 ± 4	8	12,1 ± 3,9	8	39,4 ± 12,9	8	31,7 ± 13,2
Tension auricular derecha media (mmHg)	7	5,7 ± 3,7	8	4,1 ± 3,7	-	-	-	-
Tension arterial sistólica (mmHg)	8	150,4 ± 12,4	8	140,6 ± 16,5	8	199,5 ± 37,4	8	187,8 ± 30,0
Tension arterial diastólica (mmHg)	8	73,6 ± 7,8	8	65,9 ± 10	8	84,6 ± 9,7	8	79,5 ± 9,4
Gasto cardiaco (l/min)	8	5,6 ± 0,9	8	5,2 ± 1,1	8	11,5 ± 2,4	8	10,2 ± 3,5
Frecuencia cardiaca (lpm)	8	67 ± 11,1	8	66,9 ± 12	8	101,9 ± 11,6	8	99,0 ± 20,4

En un estudio con enmascaramiento doble, se asignaron de forma aleatoria 144 pacientes con disfunción eréctil y angina estable crónica limitada por ejercicio que no recibían nitratos crónicos por vía oral para que recibieran 1 dosis única de un placebo o de VIAGRA 100 mg 1 hora antes de las pruebas con ejercicios. El criterio de valoración principal era detectar el momento de surgimiento de la angina limitante en el grupo evaluable. Los tiempos medios (ajustados para el valor basal) de comienzo de la angina limitante fueron de 423,6 y 403,7 segundos para el sildenafil (N = 70) y el placebo, respectivamente. Estos resultados demostraron que el efecto de VIAGRA sobre el criterio de valoración principal no fue estadísticamente menor que el efecto del placebo.

Efectos del VIAGRA en la visión: con dosis orales únicas de 100 mg y 200 mg, se detectó un deterioro transitorio y relacionado con la dosis en la capacidad de discriminación de los colores, mediante el empleo de la prueba Farnsworth-Munsell de 100 tonos, con efectos máximos cerca del momento en que ocurrieron los niveles plasmáticos máximos. Este hallazgo es coherente con la inhibición de la PDE6, la cual participa en la fototransducción en la retina. En relación con este hallazgo, los pacientes del estudio notificaron la dificultad para discriminar entre el azul y el verde. Una evaluación de la función de la visión en dosis de hasta el doble del máximo recomendado no reveló efectos de VIAGRA en la agudeza visual, la presión intraocular o la pupilometría.

Efectos del VIAGRA en los espermatozoides: no se produjeron efectos en la movilidad o la morfología de los espermatozoides luego de una dosis oral única de 100 mg de VIAGRA en voluntarios sanos.

12.3 Farmacocinética

VIAGRA se absorbe rápidamente luego de la administración oral y tiene una biodisponibilidad absoluta media de 41 % (rango entre 25 % y 63 %). Las propiedades farmacocinéticas del sildenafil son proporcionales a la dosis en las dosis que superan el rango recomendado. Se elimina, principalmente, a través del metabolismo hepático (mayormente a través del citocromo CYP3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares a las del fármaco principal, el sildenafil. Tanto el sildenafil como su metabolito tienen semividas terminales de alrededor de 4 horas.

A continuación, se muestran las concentraciones plasmáticas medias de sildenafil medidas luego de la administración

de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos:

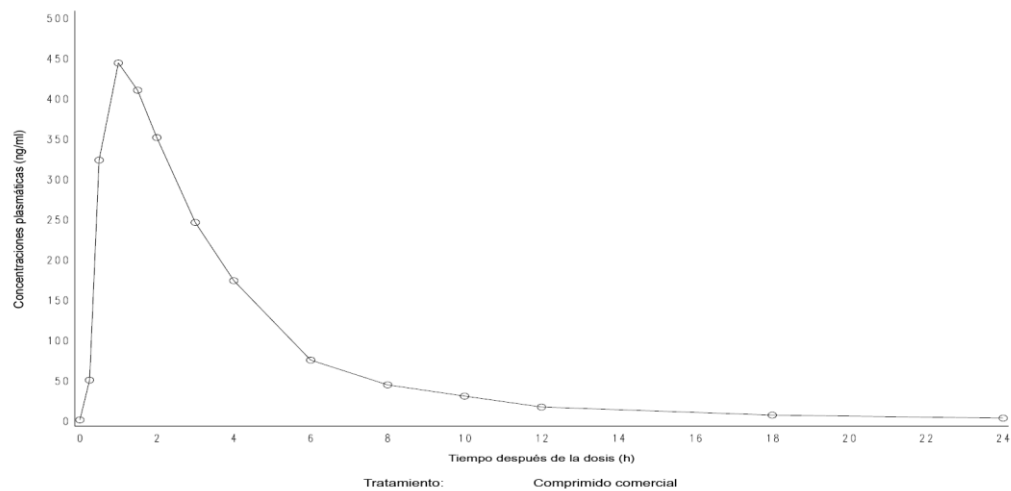


Ilustración 5: Concentraciones plasmáticas medias de sildenafil en voluntarios sanos

Absorción y distribución: VIAGRA se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas ocurren entre los 30 y los 120 minutos (media de 60 minutos) posteriores a la dosis oral en ayunas. Cuando se toma VIAGRA con una comida de alto contenido graso, la velocidad de absorción se reduce, con un retraso medio del $T_{m\acute{a}x}$ de 60 minutos y una reducción media de la $C_{m\acute{a}x}$ del 29 %. El volumen de distribución en situación de equilibrio (V_{ss}) medio para el sildenafil es de 105 l, lo cual indica una distribución hacia los tejidos. El sildenafil y su principal metabolito N-desmetil circulante tienen una unión del 96 % a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas depende de las concentraciones totales del fármaco.

Según las mediciones del nivel de sildenafil en el semen de los voluntarios sanos realizadas 90 minutos después de la dosis, menos del 0,001 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo y excreción: el sildenafil se elimina principalmente a través de las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía secundaria). El principal metabolito circulante se produce a través de la N-desmetilación del sildenafil. Este, a su vez, se metaboliza en otros componentes. El metabolito tiene un perfil de selectividad de la PDE similar al del sildenafil. La potencia *in vitro* para la PDE5 es de aproximadamente el 50 % de la potencia del fármaco principal. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de aproximadamente el 40 % de las concentraciones observadas para el sildenafil, de modo que el metabolito representa aproximadamente el 20 % de los efectos farmacológicos del sildenafil.

Luego de la administración oral o intravenosa, el sildenafil se excreta como metabolitos, principalmente a través de las heces (aproximadamente el 80 % de la dosis administrada por vía oral) y, en menor medida, a través de la orina (aproximadamente el 13 % de la dosis administrada por vía oral). Se observaron valores similares para los parámetros farmacocinéticos en los voluntarios normales y en la población de pacientes mediante el empleo de un enfoque farmacocinético de la población.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica: los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años de edad o mayores) presentaron un aclaramiento reducido del sildenafil que resultó en valores plasmáticos del ABC del sildenafil y su metabolito activo N-desmetil aproximadamente un 84 % y un 107 % más altos, respectivamente, en comparación con los valores de los voluntarios más jóvenes (entre 18 y 45 años de edad). Debido a las diferencias presentadas en la unión a proteínas plasmáticas según la edad, los aumentos correspondientes en el ABC del sildenafil y su metabolito activo N-desmetil libres fueron del 45 % y del 57 %, respectivamente [*consulte Posología y modo de administración (2.5) y Uso en*

poblaciones específicas (8.5)].

Deterioro renal: en los voluntarios con deterioro renal leve (CLcr = entre 50 y 80 ml/min) y moderado (CLcr = entre 30 y 49 ml/min), las propiedades farmacocinéticas de la dosis oral única de VIAGRA (50 mg) no se vieron alteradas. En los voluntarios con deterioro renal grave (CLcr <30 ml/min), el aclaramiento del sildenafil se redujo y provocó una duplicación de los valores del ABC y la C_{máx}, en comparación con los voluntarios de edades equivalentes sin deterioro renal [*consulte Posología y modo de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Además, los valores del ABC y la C_{máx} del metabolito N-desmetil aumentaron considerablemente en un 200 % y un 79 %, respectivamente, en los pacientes con deterioro renal grave, en comparación con los pacientes con función renal normal.

Deterioro hepático: en los voluntarios con deterioro hepático (clases A y B en la escala Child-Pugh), el aclaramiento del sildenafil se redujo y generó aumentos en los valores del ABC (85 %) y de la C_{máx} (47 %), en comparación con los voluntarios de edades equivalentes sin deterioro hepático. No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con deterioro severo de la función hepática (clase C de la escala Child-Pugh) [*consulte Posología y modo de administración (2.5) y Uso en poblaciones específicas (8.7)*].

Por lo tanto, los factores de edad mayor a los 65 años, deterioro hepático y deterioro renal grave están asociados al aumento de los niveles plasmáticos del sildenafil. Se debe considerar una dosis inicial de 25 mg por vía oral para estos pacientes [*consulte Posología y modo de administración (2.5)*].

Estudios sobre interacción medicamentosa

Efecto de otros fármacos en VIAGRA

El metabolismo del sildenafil ocurre principalmente a través del citocromo CYP3A4 (vía principal) y el citocromo CYP2C9 (vía secundaria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento del sildenafil, mientras que los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el aclaramiento del sildenafil. El uso concomitante de eritromicina o inhibidores fuertes del citocromo CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol o saquinavir), así como del inhibidor del citocromo CYP no específico, la cimetidina, está asociado con niveles plasmáticos mayores de sildenafil [*consulte Posología y modo de administración (2.4)*].

Estudios *in vivo*:

La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo CYP no específico, generó un aumento del 56 % en las concentraciones plasmáticas del sildenafil cuando se la administró de forma concomitante con VIAGRA (50 mg) a voluntarios sanos.

Cuando se administró 1 dosis única de 100 mg de VIAGRA junto con eritromicina, un inhibidor moderado del citocromo CYP3A4, en una situación de equilibrio (2 dosis diarias de 500 mg durante 5 días), se produjeron aumentos del 160 % y del 182 % en los valores de la C_{máx} y del ABC del sildenafil, respectivamente. Además, en un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos, la administración concomitante de saquinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH y del citocromo CYP3A4, en una situación de equilibrio (3 dosis diarias de 1200 mg) con VIAGRA (1 dosis única de 100 mg) generó aumentos del 140 % y del 210 % en los valores de la C_{máx} y del ABC del sildenafil, respectivamente. VIAGRA no tuvo efectos sobre las propiedades farmacocinéticas del saquinavir. Se podría esperar que los inhibidores más fuertes del citocromo CYP3A4, como el ketoconazol y el itraconazol, tengan efectos aún mayores que los del saquinavir. Los datos de farmacocinética de las poblaciones de pacientes en ensayos clínicos también indicaron una reducción del aclaramiento del sildenafil cuando se lo administró de forma concomitante con inhibidores del citocromo CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina o cimetidina) [*consulte Posología y modo de administración (2.4) e Interacción medicamentosa (7.4)*].

En otro estudio en voluntarios sanos, la administración concomitante de ritonavir, un inhibidor de la proteasa del VIH que es también un inhibidor altamente potente del citocromo P450, en una situación de equilibrio (2 dosis diarias de

500 mg) y VIAGRA (1 dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300 % (4 veces) y un aumento del 1.000 % (11 veces) en los valores de la $C_{\text{máx}}$ y del ABC plasmático del sildenafil, respectivamente. Luego de 24 horas, los niveles plasmáticos del sildenafil seguían siendo aproximadamente de 200 ng/ml, en comparación con el nivel aproximado de 5 ng/ml observado cuando se administró únicamente sildenafil. Esto es coherente con los efectos marcados del ritonavir en un rango amplio de sustratos del citocromo P450. VIAGRA no tuvo efectos en las propiedades farmacocinéticas del ritonavir [*consulte Posología y modo de administración (2.4) e Interacción medicamentosa (7.4)*].

Si bien no se ha estudiado la interacción entre el sildenafil y otros inhibidores de proteasas, se espera que el uso concomitante aumente los niveles de sildenafil.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de sildenafil en una situación de equilibrio (3 dosis diarias de 80 mg) y bosentán, un antagonista del receptor de la endotelina (inductor moderado de los citocromos CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19), en una situación de equilibrio (2 dosis diarias de 125 mg) generó disminuciones del 63 % y del 55 % en los valores del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del sildenafil, respectivamente. Se espera que la administración concomitante de inductores fuertes del citocromo CYP3A4, como la rifampicina, genere mayores disminuciones de los niveles plasmáticos de sildenafil.

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

En los voluntarios sanos, no hubo evidencias de un efecto clínicamente significativo de la azitromicina (1 dosis diaria de 500 mg durante 3 días) en la exposición sistémica al sildenafil o su metabolito circulante principal.

Los datos farmacocinéticos en los pacientes de ensayos clínicos no mostraron efectos en las propiedades farmacocinéticas del sildenafil generados por los inhibidores del citocromo CYP2C9 (como tolbutamida y warfarina), los inhibidores del citocromo CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos), la tiazida y diuréticos relacionados, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del canal de calcio. El ABC del metabolito activo, sildenafil N-desmetil, aumentó un 62 % con el uso de diuréticos de asa y diuréticos ahorradores de potasio y un 102 % con el uso de betabloqueadores no específicos. No se espera que estos efectos en el metabolito tengan consecuencias clínicas.

Efecto de VIAGRA en otros fármacos

Estudios *in vitro*:

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoenzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil luego de la dosis recomendada son de aproximadamente $1 \mu\text{M}$, no es probable que VIAGRA altere el proceso de aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*:

No se observaron interacciones importantes con la tolbutamida (250 mg) o la warfarina (40 mg), fármacos metabolizados por el citocromo CYP2C9.

En un estudio de voluntarios sanos, el sildenafil (100 mg) no afectó las propiedades farmacocinéticas en una situación de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4.

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

El sildenafil en una situación de equilibrio administrado en una dosis no aprobada para el tratamiento de la disfunción eréctil (3 dosis diarias de 80 mg) generó aumentos del 50 % y del 42 % en los valores del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ del bosentán (2 dosis diarias de 125 mg), respectivamente.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

El sildenafil no tuvo un efecto cancerígeno cuando se administró a ratas durante 24 meses en una dosis que generó una exposición sistémica total (ABC) de sildenafil libre y su principal metabolito libre de 29 y 42 veces, para ratas macho y hembra respectivamente; las exposiciones observadas en hombres cuando se administra la dosis máxima recomendada para seres humanos (MRHD) de 100 mg. El sildenafil no tuvo efectos cancerígenos cuando se lo administró a ratones durante 18-21 meses en dosis de hasta la dosis máxima tolerada (MTD) de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la MRHD según mg/m².

Mutagénesis

El sildenafil dio resultados negativos en ensayos *in vitro* bacteriales y de células ováricas de hámsteres chinos para detectar la mutagenicidad y en ensayos *in vitro* de linfocitos humanos y ensayos *in vivo* de micronúcleo de ratón para detectar la clastogenicidad.

Alteración de la fertilidad

No se produjo una alteración de la fertilidad en ratas con la administración de sildenafil en dosis de hasta 60 mg/kg/día durante 36 días para las hembras y 102 días para los machos. Esta dosis generó un valor del ABC de 25 veces el valor del ABC en hombres.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En estudios clínicos, se evaluó el efecto de VIAGRA en la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para tener relaciones sexuales y, en muchos casos, específicamente sobre la capacidad para lograr y mantener una erección el tiempo suficiente para tener una relación sexual satisfactoria. Se evaluó VIAGRA principalmente en dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg en 21 ensayos aleatorizados controlados con placebo y con enmascaramiento doble de hasta 6 meses de duración usando una variedad de diseños de estudio (dosis fija, titulación, con grupos en paralelo, cruzado). Se administró VIAGRA a más de 3.000 pacientes de entre 19 y 87 años de edad con DE provocada por diferentes causas (orgánica, psicogenética, mixta) con una duración media de 5 años. VIAGRA demostró una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en los 21 estudios. Los estudios que establecieron beneficios demostraron mejoras en las tasas de éxito de las relaciones sexuales en comparación con el placebo.

Criterios de valoración de eficacia en estudios clínicos controlados

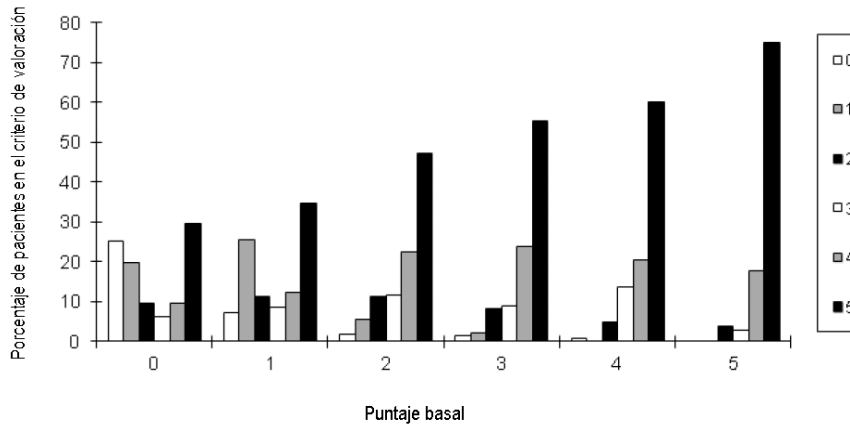
La eficacia de VIAGRA se evaluó en la mayoría de los estudios mediante varios instrumentos de evaluación. El instrumento de medición primario en los estudios principales fue un cuestionario sobre función sexual (el Índice internacional de función eréctil, IIEF) provisto durante el período de preinclusión sin tratamiento de 4 semanas, al inicio, en las visitas de seguimiento y al final del tratamiento controlado con placebo, con enmascaramiento doble y en el domicilio. Dos de las preguntas del IIEF sirvieron como criterios de valoración principales del estudio; se solicitaron respuestas categóricas a preguntas sobre (1) la capacidad para lograr erecciones suficientes para tener relaciones sexuales y (2) el mantenimiento de la erección luego de la penetración. Los pacientes contestaron ambas preguntas durante la visita final de las últimas 4 semanas del estudio. Las posibles respuestas categóricas a estas preguntas eran (0) no se intentó tener relaciones sexuales, (1) nunca o casi nunca, (2) pocas veces, (3) algunas veces, (4) la mayoría de las veces y (5) casi siempre o siempre. También se recabó, como parte del IIEF, información sobre otros aspectos de la función sexual, incluida información sobre función eréctil, orgasmos, deseo sexual, satisfacción luego del coito y satisfacción sexual en general. Además, los pacientes registraron datos sobre la función sexual en un diario todos los días. También se preguntó a los pacientes sobre la eficacia global y se brindó un cuestionario opcional para las parejas.

Resultados de la eficacia de estudios clínicos controlados

La ilustración 6 muestra el efecto en uno de los criterios de valoración principales, el mantenimiento de la erección

luego de la penetración, para los resultados conjuntos de 5 estudios de dosis fija y respuesta ante la dosis de más de 1 mes de duración. Se muestra la respuesta según la función basal. Se agruparon los resultados de todas las dosis, pero los puntajes mostraron mejoras más grandes con las dosis de 50 y 100 mg que con las de 25 mg. El patrón de las respuestas fue similar al de la otra pregunta principal, la capacidad de lograr una erección suficiente para tener relaciones sexuales. Los estudios de titulación, en los cuales la mayoría de los pacientes recibieron 100 mg, produjeron resultados similares. La ilustración 6 muestra que, independientemente de los niveles basales de la función, la función posterior en los pacientes tratados con VIAGRA fue mejor que la de los pacientes tratados con un placebo. Al mismo tiempo, la función durante el tratamiento fue mejor en los pacientes tratados que tenían un mejor nivel basal.

Efecto de VIAGRA en el mantenimiento de las erecciones según el puntaje basal



Efecto del placebo en el mantenimiento de las erecciones según el puntaje basal

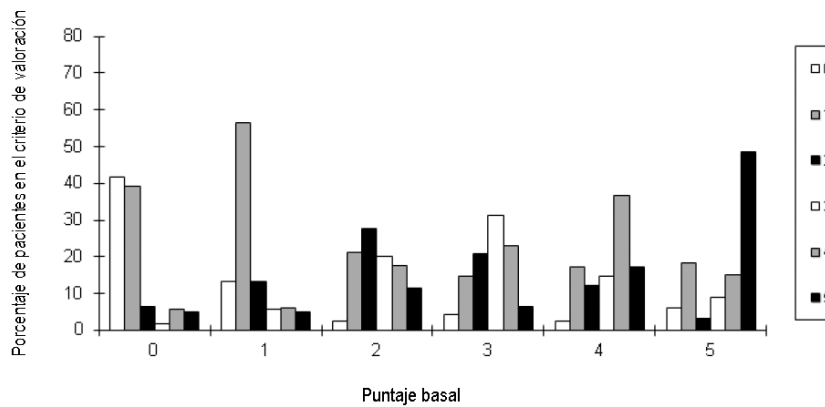
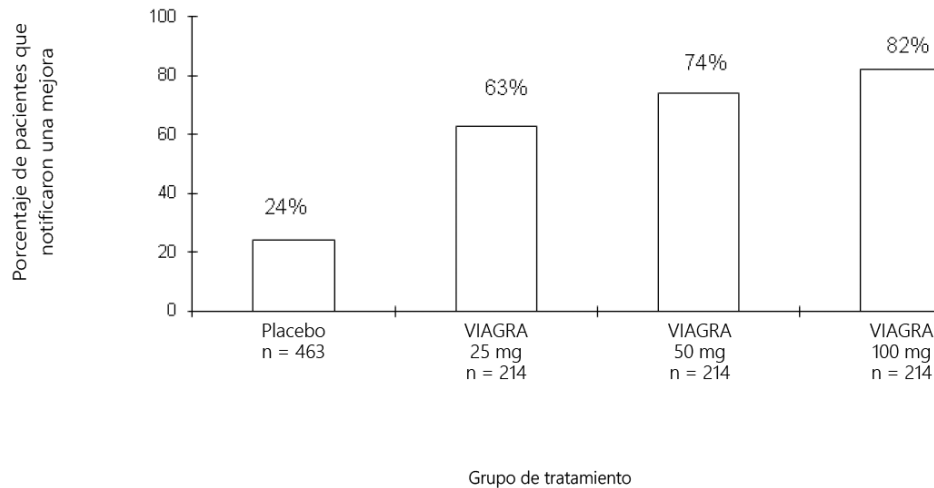


Ilustración 6: Efecto de VIAGRA y el placebo en el mantenimiento de la erección según el puntaje basal

La ilustración 7 muestra la cantidad de pacientes que notificaron mejoras en las erecciones como respuesta a una pregunta global en 4 de los estudios aleatorizados, controlados con placebo, con enmascaramiento doble, grupos paralelos y de dosis fija (1.797 pacientes) de entre 12 y 24 semanas de duración. Estos pacientes tenían una disfunción eréctil al inicio, caracterizada por puntajes categóricos medios de 2 (pocas veces) en las preguntas principales del IIEF. Las causas de la disfunción eréctil fueron orgánicas (58 %, generalmente no caracterizadas, pero incluyen diabetes y excluyen lesiones traumáticas espinales), psicogenéticas (17 %) o ambas (24 %). El 63 %, el 74 % y el 82 % de los pacientes que recibieron 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA, respectivamente, notificaron una mejora

en las erecciones, en comparación con el 24 % de los que recibieron un placebo. En los estudios de titulación (n = 644), donde la mayoría de los pacientes recibieron 100 mg, los resultados fueron similares.



Tratamiento general p <0,0001

Ilustración 7: Porcentaje de pacientes que notificaron una mejora en las erecciones

Los pacientes de los estudios tenían diferentes grados de DE. Entre 1/3 y 1/2 de los pacientes de estos estudios notificaron haber tenido una relación sexual exitosa, al menos, 1 vez durante el período de preinclusión sin tratamiento de 4 semanas.

En muchos de los estudios, tanto los de dosis fija como los de titulación, los pacientes completaron un diario todos los días. En estos estudios, los cuales incluyeron alrededor de 1.600 pacientes, el análisis de los diarios no mostró que VIAGRA tuviera efectos sobre las tasas de los intentos de coito (alrededor de 2 por semana), pero sí mostró mejoras claras relacionadas con el tratamiento en la función sexual: las tasas de éxito semanales por paciente tuvieron un promedio de 1,3 para las dosis de 50 y 100 mg de VIAGRA, en comparación con el promedio de 0,4 para el placebo; de manera similar, las tasas de éxito medias grupales (el éxito total dividido por la cantidad de intentos) fueron del 66 % para el VIAGRA y del 20 % para el placebo.

En tratamiento con enmascaramiento doble de una duración de 3 a 6 meses o en estudios sin enmascaramiento de un plazo más largo (1 año), pocos pacientes se retiraron del tratamiento activo por cualquier razón, incluida la falta de eficacia. Al final del tratamiento a largo plazo, el 88 % de los pacientes notificó que VIAGRA mejoró sus erecciones.

Los hombres que no habían recibido tratamiento para la DE tuvieron puntajes iniciales relativamente bajos en todos los aspectos de la función sexual que se midieron (con una escala de 5 puntos) según el IIEF. VIAGRA mejoró estos aspectos de la función sexual: frecuencia, firmeza y mantenimiento de las erecciones; frecuencia de los orgasmos; frecuencia y nivel de deseo sexual; frecuencia, satisfacción y disfrute de la relación sexual; y satisfacción general de la relación.

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento doble y de dosis flexible incluyó solo a pacientes con disfunción eréctil atribuida a complicaciones de la diabetes mellitus (n = 268). Al igual que en los demás estudios de titulación, los pacientes comenzaron recibiendo 50 mg de VIAGRA y se les permitió subir la dosis a 100 mg o bajarla a 25 mg; sin embargo, todos los pacientes recibieron 50 mg o 100 mg al final del estudio. Hubo mejoras de alta significación estadística en las dos preguntas principales del IIEF (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento exitoso de las erecciones luego de la penetración) en los pacientes que recibieron VIAGRA, en comparación con los que recibieron un placebo. Para la pregunta de mejora global, el 57 % de los pacientes que recibieron VIAGRA notificó haber tenido mejores erecciones, en comparación

con el 10 % correspondiente al placebo. Los datos de los diarios indicaron que, entre los pacientes que recibieron VIAGRA, el 48 % de los intentos de tener relaciones sexuales fueron exitosos, en comparación con el 12 % correspondiente al placebo.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento doble, cruzado y de dosis flexible (hasta 100 mg) en pacientes con disfunción eréctil causada por lesiones traumáticas de la médula espinal (n = 178). Los cambios desde el período basal en los puntajes de las dos preguntas del criterio de valoración (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento exitoso de las erecciones luego de la penetración) tuvieron una alta significación estadística a favor del VIAGRA. En una pregunta de mejora global, el 83 % de los pacientes que recibieron VIAGRA notificó haber tenido mejores erecciones, en comparación con el 12 % correspondiente al placebo. Los datos de los diarios indicaron que, entre los pacientes que recibieron VIAGRA, el 59 % de los intentos de tener relaciones sexuales fueron exitosos, en comparación con el 13 % correspondiente al placebo.

En todos los ensayos, VIAGRA mejoró las erecciones del 43 % de los pacientes con prostatectomía radical, en comparación con el 15 % correspondiente al placebo.

Análisis de subgrupos de respuestas a una pregunta sobre mejora global en pacientes con causas psicogénicas en 2 estudios de dosis fija (total n = 179) y 2 estudios de titulación (total n = 149) mostraron que el 84 % de los pacientes que recibieron VIAGRA notificaron mejoras en las erecciones, en comparación con el 26 % correspondiente al placebo. Los cambios desde el período basal en los puntajes de las dos preguntas del criterio de valoración (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento exitoso de las erecciones luego de la penetración) tuvieron una alta significación estadística a favor del VIAGRA. Los datos de los diarios de 2 de los estudios (n = 178) mostraron tasas de relaciones sexuales exitosas por intento del 70 % para VIAGRA y del 29 % para el placebo.

Resultados de eficacia en subpoblaciones de estudios clínicos controlados

Una revisión de subgrupos de población demostró que la eficacia es independiente de la gravedad, la causa, la raza y la edad basales. VIAGRA fue eficaz en una amplia gama de pacientes con DE, incluidos los pacientes con antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, otras enfermedades cardíacas, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, depresión, injerto anastomótico coronario (IAC), prostatectomía radical, resección transuretral de la próstata (RTUP) y lesiones traumáticas de la médula espinal y los pacientes que toman antidepressivos o antipsicóticos y antihipertensores o diuréticos.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

VIAGRA (citrato de sildenafil) se presenta en comprimidos azules recubiertos con forma de diamante redondeada que contienen citrato de sildenafil en una cantidad equivalente a la indicada nominalmente y con las siguientes inscripciones en el anverso y el reverso:

	25 mg	50 mg	100 mg
Anverso	VGR25	VGR50	VGR100
Reverso	PFIZER	PFIZER	PFIZER
Frasco de 30	NDC-0069-4200-30	NDC-0069-4210-30	NDC-0069-4220-30
Frasco de 100	N/D	NDC-0069-4210-66	NDC-0069-4220-66
Caja de 30 (1 comprimido o por paquete individual)	N/D	NDC 0069-4210-33	NDC 0069-4220-33

Forma de almacenamiento recomendada: consérvese a 77 °F (25 °C); límites permitidos entre 59 y 86 °F (15 y

30 °C) [consulte la temperatura ambiente controlada de USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Consulte el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (información para pacientes).

Nitratos

Los médicos deben analizar junto con los pacientes las contraindicaciones de recibir tratamiento con VIAGRA en casos de uso regular o intermitente de donantes de óxido nítrico, como nitratos orgánicos o nitritos orgánicos en cualquier forma [*consulte Contraindicaciones (4.1)*].

Estimuladores de la guanilato ciclasa (GC)

Los médicos deben analizar junto con los pacientes las contraindicaciones de VIAGRA en combinación con el uso de estimuladores de la guanilato ciclasa tales como riociguat [*consulte Contraindicaciones (4.3)*].

Uso concomitante de fármacos que disminuyen la tensión arterial

Los médicos deben advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que VIAGRA aumente el efecto de disminución de la tensión arterial de los alfabloqueantes y los medicamentos antihipertensores. La administración concomitante de VIAGRA y alfabloqueantes puede causar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Por lo tanto, cuando se administra VIAGRA de forma concomitante con alfabloqueantes, los pacientes deben estar estables con un tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con VIAGRA, el cual debe comenzar con la dosis más baja [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Consideraciones sobre problemas cardiovasculares

Los médicos deben analizar junto con los pacientes el posible riesgo cardíaco que presenta la actividad sexual para los pacientes con factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten síntomas (como angina de pecho, mareos o náuseas) al comenzar la actividad sexual que eviten dicha actividad y analicen el episodio con sus médicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Pérdida repentina de la visión

Los médicos deben aconsejar a los pacientes que suspendan el uso de todos los inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, y que busquen atención médica en caso de pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos. Dicho acontecimiento puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA), una afección que genera disminución de la visión, incluida la pérdida permanente de la visión. Se han notificado pocos casos de dicha afección durante el uso de todos los inhibidores de la PDE5 luego de la comercialización. No se puede determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores. Los médicos deben analizar junto con los pacientes el riesgo mayor de padecer NOIANA que tienen las personas que ya han experimentado esta afección en uno de los ojos. Los médicos también deben analizar junto con los pacientes el riesgo mayor de padecer NOIANA que tienen los pacientes con disco óptico “pequeño”, aunque la evidencia no es suficiente para respaldar el empleo de estudios en posibles usuarios de inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, para detectar esta afección poco común [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)* y *Reacciones adversas (6.2)*].

Pérdida repentina de la audición

Los médicos deben recomendarles a los pacientes que suspendan el tratamiento con inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA, y busquen atención médica de inmediato en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Se han notificado casos de dicha afección, que puede estar acompañada por acúfenos y mareos, durante el uso de inhibidores de la PDE5, incluido VIAGRA. No se puede determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)* y *Reacciones adversas (6.2)*].

Priapismo

Los médicos deben advertir a los pacientes que se han notificado pocos casos de erecciones que se prolonguen

durante más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas que se prolongan durante más de 6 horas) desde la aprobación de la comercialización de VIAGRA. En caso de sufrir una erección que se prolongue durante más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica de inmediato. El priapismo, si no se trata de inmediato, puede causar daños al tejido peneano y pérdida permanente de la potencia [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

Evite el uso concomitante de otros inhibidores de la PDE5

Los médicos deben advertir a los pacientes que no deben tomar VIAGRA junto con otros inhibidores de la PDE5, incluido REVATIO, u otros medicamentos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contengan sildenafil. El sildenafil también se comercializa como REVATIO para el tratamiento de la HAP. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de VIAGRA usado de forma concomitante con inhibidores de la PDE5, incluido REVATIO [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Enfermedades de transmisión sexual

El uso de VIAGRA no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Debe considerarse brindar a los pacientes asesoramiento sobre las medidas de protección necesarias para evitar el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluido el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].



LAB-0221-18.0

Información para pacientes

VIAGRA®

(citrato de sildenafil)

Comprimidos

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre VIAGRA?

VIAGRA puede causar una disminución repentina de la tensión arterial hasta un nivel peligroso si se toma junto con ciertos medicamentos. No tome VIAGRA si toma otros medicamentos llamados "nitratos". Los nitratos se usan para tratar el dolor de pecho (angina). La disminución repentina de la tensión arterial puede causar mareos, desmayos, ataques al corazón o ictus.

No tome VIAGRA si toma medicamentos llamados estimuladores de la guanilato ciclasa, que incluyen:

- Riociguat (Adempas®), un medicamento que trata la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Informe a todos sus profesionales sanitarios que toma VIAGRA. Si necesita atención médica de emergencia para un problema del corazón, es importante que su profesional sanitario sepa cuándo tomó VIAGRA por última vez.

Interrumpa la actividad sexual y obtenga ayuda médica de inmediato si tiene síntomas como dolor de pecho, mareos o náuseas durante las relaciones sexuales.

La actividad sexual puede generar un gasto mayor para el corazón, sobre todo si el corazón ya está debilitado por un ataque cardíaco o una enfermedad cardíaca. Pregúntele al médico si su corazón es lo suficientemente sano como para soportar el gasto mayor que generan las relaciones sexuales.

VIAGRA no los protege a usted ni a su pareja contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH, el virus que causa el SIDA.

¿Qué es VIAGRA?

VIAGRA es un medicamento de venta bajo prescripción que se usa para tratar la disfunción eréctil (DE). No alcanza con tomar este medicamento para tener una erección. VIAGRA ayuda a los hombres con disfunción eréctil a tener y mantener una erección solo cuando se los excita (estimula) sexualmente.

Las mujeres y los niños no deben usar VIAGRA.

No se sabe si VIAGRA es seguro y eficaz en mujeres o niños menores de 18 años de edad.

¿Quiénes no deben tomar VIAGRA?

No tome VIAGRA en los siguientes casos:

- Si toma medicamentos llamados nitratos (como nitroglicerina).
- Si toma drogas ilegales llamadas "poppers", como nitrato de amilo, nitrito de amilo o nitrato de butilo.
- Si toma medicamentos llamados estimuladores de la guanilato ciclasa como riociguat (Adempas).
- Si es alérgico al sildenafil, contenido en los medicamentos VIAGRA y REVATIO, o a algunos de los ingredientes de VIAGRA. Para ver una lista completa de los ingredientes de VIAGRA, consulte el final de este folleto.

¿Qué debo decirle al profesional sanitario antes de tomar VIAGRA?

Antes de tomar VIAGRA, dígame al profesional sanitario si le ha pasado lo siguiente:

- Tiene o ha tenido problemas del corazón, como ataques al corazón, frecuencia cardiaca irregular, angina, dolor de pecho, estrechamiento de la válvula aórtica o insuficiencia cardiaca.
- Le realizaron una cirugía de corazón en los últimos 6 meses.
- Tiene hipertensión pulmonar.
- Tuvo un ictus.
- Tiene tensión arterial baja o tensión arterial alta sin controlar.
- Tiene el pene deformado.
- Tuvo una erección que duró más de 4 horas.
- Tiene problemas en las células sanguíneas, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.
- Tiene retinitis pigmentaria, una enfermedad ocular genética (de familia) poco común.
- Sufrió pérdida grave de la visión, incluido un problema de los ojos llamado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA).
- Tiene problemas de hemorragia.
- Tiene o tuvo úlceras de estómago.
- Tiene problemas en el hígado.
- Tiene problemas en los riñones o recibe diálisis para los riñones.
- Tiene otras afecciones médicas.

Informe al profesional sanitario sobre todos los medicamentos que toma*, incluidos los medicamentos de venta bajo prescripción y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales.

VIAGRA puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar el funcionamiento de VIAGRA, lo cual puede generar efectos secundarios. Especialmente, cuénteles al profesional sanitario si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos llamados nitratos (consulte "**¿Qué es lo más importante que debo saber sobre VIAGRA?**").
- Medicamentos llamados estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat (Adempas).
- Medicamentos llamados alfabloqueantes, como Hytrin (clorhidrato de terazosina), Flomax (clorhidrato de tamsulosina), Cardura (mesilato de doxazosina), Minipress (clorhidrato de prazosina), Uroxatral (clorhidrato de alfuzosina), Jalyn (clorhidrato de dutasteride y tamsulosina) o Rapaflo (silodosina). A veces, los alfabloqueantes se prescriben para problemas de la próstata o para la presión alta. En algunos pacientes, el uso de VIAGRA junto con alfabloqueantes puede disminuir la tensión arterial o causar desmayos.
- Medicamentos inhibidores de la proteasa del VIH, como ritonavir (Norvir), sulfato de indinavir (Crixivan), saquinavir (Fortovase o Invirase) o sulfato de atazanavir (Reyataz).
- Algunos tipos de medicamentos orales antifúngicos, como ketoconazol (Nizoral) e itraconazol (Sporanox).
- Algunos tipos de antibióticos, como claritromicina (Biaxin), telitromicina (Ketek) o eritromicina.

- Otros medicamentos para tratar la tensión arterial alta.
- Otros medicamentos o tratamientos para la disfunción eréctil.
- VIAGRA contiene sildenafil, el mismo fármaco que se encuentra en el medicamento llamado REVATIO. REVATIO se usa para tratar una enfermedad rara llamada hipertensión arterial pulmonar (HAP). VIAGRA no debe usarse junto con REVATIO u otros medicamentos para tratar la HAP que contengan sildenafil u otros inhibidores de la PDE5 (como Adcirca [tadalafil]).

Pídales al profesional sanitario o el farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Debe saber qué medicamentos toma. Tenga una lista de estos medicamentos para mostrarles al profesional sanitario o el farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar VIAGRA?

- Tome VIAGRA exactamente como se lo indique el profesional sanitario.
- El profesional sanitario le dirá cuánto VIAGRA tomar y cuándo tomarlo.
- El profesional sanitario puede cambiar la dosis en caso de que sea necesario.
- Tome VIAGRA alrededor de 1 hora antes de la actividad sexual. Puede tomar VIAGRA entre 30 minutos y 4 horas antes de la actividad sexual si es necesario.
- VIAGRA se puede tomar con o sin alimentos. Si toma VIAGRA después de una comida de alto contenido graso (como una hamburguesa con queso y patatas fritas), este podría tardar un poco más en comenzar a funcionar.
- **No** tome VIAGRA más de 1 vez al día.
- Si toma demasiado VIAGRA por accidente, llame al médico o diríjase a la sala de urgencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VIAGRA?

VIAGRA puede causar efectos secundarios graves. Los efectos secundarios menos comunes incluyen los siguientes:

- **Erecciones que duran mucho tiempo (priapismo).** Si tiene una erección que dura más de 4 horas, busque ayuda médica de inmediato. Si no se trata con prontitud, el priapismo puede dañar el pene de forma permanente.
- **Pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos.** La pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos puede ser un signo de un problema ocular grave llamado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA). Deje de tomar VIAGRA y llame a un profesional sanitario de inmediato si experimenta pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos.
- **Disminución o pérdida repentina de la audición.** Algunas personas también pueden experimentar un zumbido en los oídos (acúfenos) o mareos. Si tiene estos síntomas, deje de tomar VIAGRA y contáctese con un médico de inmediato.

Los efectos secundarios más comunes de VIAGRA son los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Rubefacción
- Desarreglo de estómago
- Visión anormal, como cambios en la visión de los colores (p. ej., ver en tono azul) y visión borrosa
- Moqueo

- Dolor de espalda
- Dolor muscular
- Náuseas
- Mareos
- Erupción

Además, rara vez, se presentaron casos de ataque al corazón, ictus, frecuencia cardíaca irregular y muerte en hombres que tomaron VIAGRA. La mayoría de estos hombres, aunque no todos, tenían problemas del corazón antes de tomar VIAGRA. No se sabe con certeza si VIAGRA causó estos problemas.

Cuéntele al profesional sanitario si tiene efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen.

Estos no son los únicos efectos secundarios de tomar VIAGRA. Para obtener más información, consulte al profesional sanitario o el farmacéutico.

Llame al médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar VIAGRA?

- Almacene VIAGRA a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).

Mantenga VIAGRA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre la seguridad y la eficacia del uso de VIAGRA

A veces, se pueden prescribir medicamentos para propósitos diferentes a los enumerados en el folleto de Información para pacientes. No use VIAGRA para una afección para la cual no se lo prescribió. No les dé VIAGRA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede ser dañino para ellos.

Este folleto de Información para pacientes resume la información más importante sobre VIAGRA. Si desea obtener más información, consulte al profesional sanitario. Puede solicitarles al profesional sanitario o el farmacéutico información sobre VIAGRA que está dirigida a profesionales de la salud.

Para obtener más información, ingrese a www.viagra.com o llame al 1-888-4VIAGRA.

¿Qué ingredientes contiene VIAGRA?

Ingrediente activo: citrato de sildenafil

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, lactosa, triacetina y laca de aluminio FD&C azul n.º 2

Esta Información para el paciente está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisión: septiembre de 2015

Es posible que el prospecto de este producto se haya actualizado. Para obtener la información completa para la prescripción, visite www.pfizer.com.

VIAGRA (citrato de sildenafil), Revatio (sildenafil), Cardura (mesilato de doxazosina) y Minipress (ácido clorhídrico de prazosina) son marcas registradas de Pfizer Inc.

* Las demás marcas mencionadas son marcas registradas de sus respectivos dueños y no pertenecen a Pfizer Inc. Los creadores de estas marcas no están afiliados a Pfizer Inc o sus productos ni los promocionan.

LAB-0220-10.0