

farmacocinética de saquinavir (ver Posología). Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día, durante 5 días). En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la C_{máx.}, el t_{máx.} la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de sildenafil o de su metabolito principal en sangre. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró simultáneamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos. El jugo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico, hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de sildenafil.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos). En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C_{máx.} de sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de sildenafil.

Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de provocar una interacción grave con sildenafil.

Efectos de sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios *in vitro*

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC50 >150 µM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que BIFORT-M 50 altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas.

No se dispone de datos de interacción de sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tales como teofilina o dipiridamol.
Estudios *in vivo*

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc (ver Propiedades farmacológicas), sildenafil demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Riociguat

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, está contraindicado (ver Contraindicaciones).

La administración concomitante de sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil (ver secciones Posología y Advertencias y precauciones). En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina.

En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administra­dos simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosi­na, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

No se han observado interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg). Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilata­dores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción

media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg.

Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver Propiedades farmacológicas). Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4.

En voluntarios varones sanos, la administración de sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la C_{máx.} de bosentan (125 mg dos veces al día).

Fertilidad, embarazo, lactancia

BIFORT-M 50 no está indicado para uso en mujeres.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o lactantes.

No se hallaron eventos adversos relevantes en estudios de reproducción en ratas y conejos después de la administración oral de sildenafil. No hubo efectos en la motilidad o morfología del esperma después de una sola dosis oral de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BIFORT-M 50 sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

En los estudios clínicos con sildenafil se notificaron mareos, y trastornos visuales, por lo tanto, no los pacientes deben saber cómo reaccionan a BIFORT-M 50, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Perfil de seguridad en estudios clínicos internacionales publicados. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización se han recogido cubriendo un período estimado superior a 10 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado, las frecuencias de éstas no pueden determinarse de modo fiable.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas. Muy frecuentes: ≥1/10; frecuentes: ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1000; muy raras: <1/10.000; desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 y <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100)	Raras (≥1/10.000 y <1/1.000)
Infecciones e Infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Somnolencia, hipoestesia	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones*, convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores** , deterioro visual, visión borrosa	Trastornos del lagrimeo*** , dolor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA- NA)* , oclusión vascular retiniana* , hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopia, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, hialo visual, edema del ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hipere­mia de la conjuntiva, irritación ocular, sensa­ción anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótida
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, acúfenos	Sordera
Trastornos cardíacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardíaca súbita* , infarto de miocardio, arritmia ventricular* , fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción, acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	Epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal

Clasificación por órganos y sistemass	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 y <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 y <1/100)	Raras (≥1/10.000 y <1/1.000)
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastro-esofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen, boca seca	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)* , necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana, priapismo* , hematosper­mia, erección aumentada
Trastornos generales y en el sitio de administración			Dolor en el pecho, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias				Frecuencia cardíaca aumentada
* Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización. <p>** Distorsión visual de los colores: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eitropsia y xantopsia. <p>*** Trastornos del lagrimeo: ojo seco, trastorno lagrimal, lagrimeo aumentado.</p></p>				

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a **FINADIET S.A.C.I.F.I.** al teléfono **(011) 4981-5444 / 4981-5544** o en la página **www.finadiet.com.ar**, y/o a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, en la página de ANMAT.

https://primaryreporting.who-umc.org/AR
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas pero la incidencia y gravedad aumentó. Dosis de 200 mg no incrementaron la eficacia, pero sí la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales). En casos de sobredosis, se deben adoptar medidas de soporte habituales. La diálisis renal no acelera el clearance debido a la alta unión de sildenafil a las

proteínas plasmáticas y no se elimina por orina.

Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o a un centro de toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel. (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, tel. (0221) 451-5555.

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

Envases con 1, 2 ,4 y 20 comprimidos masticables sabor menta.

Envases con 2 y 20 comprimidos masticables sabor frutilla.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.122

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

Fecha última revisión: v03/Jun22, autorizada por Disposición ANMAT DI-2022-10212-APN-ANMAT#MS (29dic22).