		visual, visión borrosa	fotopsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	oclusión vascularetiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopía, agudeza visual disminuida, miopía, astenopía, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo 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 cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardiaca 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
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, dispepsia	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, 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 musculoesqueléticos 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
Generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complementarias			Frecuencia cardiaca aumentada	

*Notificado únicamente durante la experiencia postcomercialización
**Distorsión visual de los colores: dioropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia y xantopsia
***Trastornos del lagrimeo: ojo seco, trastorno lagrimal, lagrimeo aumentado

Sobredosis:
En estudios realizados 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 si la incidencia de reacciones adversas (cefalea, enrojecimiento, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales). En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que sildenafil se une intensamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

No se espera que la diálisis renal acelere el clearence, ya que el Sildenafil se halla fuertemente unido a proteínas plasmáticas y no es eliminado por orina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con el C.I.A.T. al Tel.: 1722.

Presentación:
SILDENAFIL LAZAR 50 mg: envases conteniendo 10 y 24 comprimidos recubiertos.
SILDENAFIL LAZAR MASTICABLE: envases conteniendo 4 y 10 comprimidos masticables.

Conservación:
Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

27092019

SILDENAFIL LAZAR

Comprimidos Recubiertos
Comprimidos Masticables

Fórmula:
Cada comprimido masticable de 50 mg contiene:
Sildenafil (como citrato) 50 mg
Excip. c.s.p. 1 comprimido masticable

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Sildenafil (como citrato) 50 mg
Excip. c.s.p. 1 comprimido recubierto

Farmacodinamia:
Mecanismo de acción
Sildenafil es una terapia de administración oral para el tratamiento de la disfunción eréctil, En presencia de estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento del flujo sanguíneo al pene.
El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (ON) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico activa la enzima guanilatociclasa, lo que da lugar a un aumento de los niveles de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que produce una relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene, permitiendo la afluencia de sangre y subsiguiente llenado de los mismos.
Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica GMPc de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc. Sildenafil actúa a nivel periférico sobre la erección. Sildenafil no tiene un efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos aislados, pero aumenta potentemente el efecto relajante del ON en este tejido. Cuando se encuentra activada la vía ON/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la inhibición de la PDE5 por sildenafil ocasiona un aumento de los niveles de GMPc en los cuerpos cavernosos. Por lo tanto, es necesario estimulación sexual para que sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos previstos.
Los estudios in vitro han mostrado que sildenafil es selectivo de la PDE5, implicada en el proceso de erección. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Tiene una selectividad 10 veces mayor que por la PDE6, que participa en el mecanismo de fototransducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, tiene una selectividad 80 veces superior por la PDE1 y 700 veces superior por la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. Particularmente, sildenafil es 4.000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.
Farmacocinética
Absorción: Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (media de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango del 25 al 63%). Tras la administración oral de sildenafil el AUC y Cmax aumentaron en proporción a la dosis en el rango de dosis recomendado (25-100 mg).
Cuando sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en la tmax de 60 minutos y una reducción media en la Cmax del 29%.
Distribución: el volumen medio de distribución (Vd) en estado de equilibrio para sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de una dosis única de 100 mg, la concentración plasmática máxima total media de sildenafil es aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que sildenafil (y su metabolito principal circulante N-desmetilo) se encuentra unido a proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración plasmática libre media de sildenafil de 18 ng/ml (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.
En el eyaculado de voluntarios sanos que recibían sildenafil (100 mg como dosis única), se detectó menos del 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada, 90 minutos después de la dosificación.
Biotransformación: Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la Ndesmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a sildenafil y la potencia in vitro por PDE5 es de aproximadamente el 50% de la del principio activo original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.
Eliminación: el aclaramiento total de sildenafil es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).
Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Personas de edad avanzada: Sildenafil mostró un aclaramiento reducido en voluntarios sanos de edad avanzada (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90% más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18-45 años). La concentración de sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.
Insuficiencia renal: en voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. El AUC y Cmax medios del metabolito N-desmetilo aumentaron hasta el 126% y hasta el 73% 14 respectivamente, en comparación a voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la elevada variabilidad entre personas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se redujo el aclaramiento de sildenafil, con un aumento del AUC y Cmax del 100% y del 88% respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y Cmax para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200% y 79%, respectivamente.
Insuficiencia hepática: en voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh A y B), el aclaramiento de sildenafil se redujo, resultando en aumentos del AUC (84%) y Cmax (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.
Datos preclínicos sobre seguridad: los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico , toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Indicaciones:
SILDENAFIL LAZAR está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Posología y forma de administración:
Posología
Uso en adultos
La dosis recomendada es de 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se toma Sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas.
Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (pacientes con 65 años de edad o más).
Insuficiencia renal: las dosis recomendadas descritas en "Uso en adultos" son aplicables a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina = 30-80 ml/min).
Como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.
Insuficiencia hepática: como el aclaramiento de sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes, En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.
Población pediátrica: Sildenafil no está indicado en menores de 18 años de edad.
Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos: a excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con sildenafil no se aconseja una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4.

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg.
Forma de administración: administración por vía oral.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
De acuerdo con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclica (GMPc) sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos, estando contraindicada la administración concomitante de sildenafil con los dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquiera de sus formas.
La administración conjunta de inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, con estimuladores de la guanilato-ciclasa, como riociguat, está contraindicado ya que puede producir hipotensión sintomática de forma.
No se deben utilizar medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo, pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardiaca grave).
Sildenafil está contraindicado en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5.
La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso está contraindicado en estos pacientes: insuficiencia hepática grave, hipotensión (tensión arterial <90/50 mmHg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio y trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos tales como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina).

Advertencias y precauciones especiales de empleo:
Es recomendable realizar una historia clínica y exploración física del paciente, para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas potenciales subyacentes, antes de considerar el tratamiento farmacológico.
Factores de riesgo cardiovascular:
Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debería considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe algún riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual.
Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, resultando en una disminución leve y transitoria de la tensión arterial. Antes de prescribir sildenafil, el médico debería considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados de forma adversa por tales efectos vasodilatadores, especialmente combinados con la actividad sexual. Los pacientes con una mayor susceptibilidad a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el infrecuente síndrome de atrofia sistémica múltiple que se caracteriza por una insuficiencia grave del control autónomo de la presión sanguínea.
Sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos.
Durante la comercialización de Sildenafil , se han notificado acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en asociación temporal con el uso de Sildenafil. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, presentaban factores de riesgo cardiovasculares anteriores. Se ha notificado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de Sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos factores o con otros factores.
Priapismo:
Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, se deben utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con afecciones que puedan predisponer a priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).
En la experiencia postcomercialización se han notificado erecciones prolongadas y priapismo con sildenafil. En caso de una erección que se prolongue más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, podrían producirse daño tisular del pene y pérdida permanente de la erección.
Uso concomitante con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil:
No se han estudiado la seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros inhibidores de la PDE5, otros tratamientos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contienen sildenafil, u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.
Efectos sobre la visión:
De forma espontánea, se han notificado casos de defectos visuales en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. De forma espontánea y en un estudio observacional, se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una enfermedad rara, en asociación con la toma de sildenafil y de otros inhibidores de la PDE5. Debe advertirse a los pacientes que en el caso de cualquier defecto visual repentino, dejen de tomar Sildenafil y consulten inmediatamente con un médico.
Uso concomitante con ritonavir:
No se recomienda la administración simultánea de sildenafil con ritonavir .
Uso concomitante con alfabloqueantes:
Se recomienda tener precaución cuando se administre sildenafil a pacientes en tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla. Esta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil. Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural, los pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes deberán encontrarse hemodinámicamente estables bajo el tratamiento con alfabloqueantes antes de iniciar la administración de sildenafil. Por otro lado, se deberá valorar iniciar el tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg. Asimismo, los médicos deben informar a sus pacientes de qué medidas adoptar en caso de experimentar síntomas de hipotensión postural.
Efectos sobre las hemorragias:
Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad sobre la administración de sildenafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación del beneficio-riesgo.
Uso en mujeres:
El uso de sildenafil no está indicado en mujeres.

Interacciones medicamentosas:
Efectos de otros medicamentos sobre sildenafil:
Estudios in vitro
El metabolismo de sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de sildenafil.
Estudios in vivo:
El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg.
La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la Cmax de sildenafil y del 1,000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo sildenafil. Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafil con ritonavir y en ninguna circunstancia la dosis máxima de sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.
La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1,200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la Cmax de sildenafil y del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir . 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 Cmax, el tmax, 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 zumo 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 conversora 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 755,4% del AUC y C max 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 µ M). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 µM, no es probable que Sildenafil altere el aclaramiento de los substratos 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, 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.
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 esta combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo sildenafil, está contraindicado.
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. Esta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil. 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.
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 Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día).

Fertilidad, embarazo y lactancia:
El uso de sildenafil no está indicado en mujeres.
No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
Tras la administración oral de sildenafil no se observaron efectos adversos relevantes en los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos.
No hubo efectos sobre la movilidad ni la morfología de los espermatozoides de voluntarios sanos tras administrarles una sola dosis de 100 mg de sildenafil por vía oral.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Sildenafil 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, los pacientes deben saber cómo reaccionan a Sildenafil , antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de Sildenafil se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. 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 al titular de la autorización de comercialización e incluido en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones adversas no pueden determinarse de modo fiable.

Tabla de reacciones adversas
En la tabla de abajo 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 y < 1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 y < 1/100), raras (≥ 1/10.000 y < 1/1.000)).
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 post-comercialización.

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 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	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia,	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA)*,