

y ahorradores de potasio y un 102% debido a los betabloqueantes no específicos. No se espera que estos efectos sobre el metabolismo tengan consecuencias clínicas.

Efectos de Sildenafil sobre otras drogas: estudios *in vitro*: el Sildenafil es un inhibidor leve de citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC50=150 µM). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil de 1 µM después de la dosis recomendada, es poco probable que Sildenafil afecte la depuración de los sustratos de dichas isoenzimas.

Estudios *in vivo*: cuando 100 mg de Sildenafil se administraron conjuntamente con 5 mg o 10 mg de Amiodipina vía oral, en pacientes hipertensivos, la reducción media adicional de presión arterial fue 6 mmHg para la sistólica y 7 mmHg para la diastólica.

No se vieron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambos metabolizados por CYP2C9. Sildenafil 50 mg no potenció el aumento del tiempo de sangría causada por aspirina (150 mg).

Sildenafil 50 mg, no potenció el efecto hipotensivo del alcohol en voluntarios sanos con niveles medios de alcohol en sangre de 0.08%.

En estudios con voluntarios varones sanos, Sildenafil 100 mg, no afectó el estado estable de inhibidores de proteasas de HIV, saquinavir y ritonavir, que son sustratos de CYP3A4.

**Carcinogenesis, mutagenesis y alteración de la fertilidad:** El Sildenafil no fue carcinogénico ni mutagénico en estudios realizados en animales, tampoco hubo alteración en la fertilidad en ratas. No hubo efectos en la motilidad o la morfología espermática a continuación de dosis orales únicas de 100 mg en voluntarios sanos.

**Embarazo, lactancia y uso pediátrico:** Sildenafil no está indicado para su empleo en mujeres y niños. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados de Sildenafil en mujeres embarazadas, en ensayos con animales no se ha observado teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad.

**Uso geriátrico:** en voluntarios mayores sanos (mayores de 65 años) mostraron una reducción en la depuración de Sildenafil. Dado que lo altos niveles plasmáticos pueden afectar la eficiencia o incidencia de efectos adversos se recomienda comenzar con una dosis de 25 mg (ver DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION).

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas observadas con la administración de Sildenafil son generalmente transitorias y de naturaleza leve a moderada.

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos no fueron significativamente diferentes entre Sildenafil y placebo. En estudios con dosis fijas algunos efectos adversos aumentaron conjuntamente con el aumento de la dosis. En estudios con dosis flexibles, que reflejan más el régimen de dosificación recomendado se observaron los siguientes efectos adversos en 2% o más de los pacientes: cefalea, rubor facial, dispepsia, congestión nasal, infección urinaria, visión anormal, diarrea, vértigo o rash.

Otros efectos adversos se presentaron en más del 2% de los pacientes pero con igual frecuencia en pacientes tratados con placebo: infección del tracto respiratorio, dolor lumbar, síndrome gripal y artralgia.

En estudios a dosis fijas, la dispepsia y la visión anormal fueron más comunes con 100 mg que con dosis más bajas. Con dosis superiores al rango de dosis recomendados, los eventos adversos fueron de naturaleza similar pero comunicados con mayor frecuencia.

Los siguientes efectos ocurrieron en menos del 2% de los pacientes controlados en estudios clínicos, siendo incierta una relación de causalidad con Sildenafil:

*Del organismo como un todo:* edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor torácico y lesión accidental.

*Cardiovascular:* angina de pecho, bloqueo aurículoventricular, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosidad cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatías.

*Digestivo:* vómitos, glositis, colitis, disfuncias, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad bucal, anomalía de las pruebas de función hepática, hemorragia rectal y gingivitis.

*Hemáticas y linfáticas:* anemia y leucopenia.

*Metabólicas y nutricionales:* sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucémica, hipernatremia.

*Musculoesqueléticas:* artritis, artrosis, mialgias, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia y sinusitis.

*Nerviosas:* ataxia, hipertonia, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipostenia.

*Respiratorio:* asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de expectoración y tos

aumentada.

*De la piel y anexos:* urticaria, herpes simples, purito, sudoración, úlcera de la piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

*De los sentidos especiales:* miadriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, sordera, otalgia, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.

*Urogenitales:* cistitis, nocturna, frecuencia urinaria, agrandamiento mamario, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital, anorgasmas.

Se excluyeron eventos menores o informes demasiado imprecisos.

En la fase de comercialización internacional de Sildenafil se han informado reacciones adversas cardiovasculares y cerebrovasculares serias, asociadas temporalmente con su administración, incluyendo infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataques de isquemia transitoria, hipertensión, hemorragias subaracnoideas e intracerebral y hemorragia pulmonar. La mayoría pero no todos estos pacientes tenían factores de riesgo cardíaco preexistentes. Muchos de estas reacciones ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual y una pocas luego de tomar Sildenafil y sin desarrollar actividad sexual. Otras ocurrieron horas o días después de tomar Sildenafil y tener actividad sexual.

No es posible determinar si estas reacciones están relacionadas con Sildenafil, con la actividad sexual, con una enfermedad cardiovascular subyacente, con una combinación de estos factores o con otros factores. Otras reacciones adversas asociadas temporalmente con Sildenafil fueron: convulsiones y ansiedad, erección prolongada, priapismo y hematuria, diplopía, pérdida o disminución transitoria de la visión, aumento de la presión ocular, enrojecimiento ocular, ardor ocular, tumeación o presión ocular, aumento de la presión intraocular, enfamecimiento vascular o sangrado de la retina, tracción o desprendimiento vítreo, edema paramacular y epistaxis.

#### SOBREDOSIFICACION:

En los estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg los efectos adversos fueron similares a los observados con dosis menores pero con una incidencia mayor. Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando las contraindicaciones de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: lavado gástrico, administración de carbón activado, control clínico y tratamiento de soporte. La hemodialisis carecería de valor porque Sildenafil y su metabolito activo se encuentran unidos a proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

#### PRESENTACION:

Envase con 1, 2, 6, 10 y 20 comprimidos recubiertos.

#### Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar en su envase original, en lugar seco y a temperatura ambiente menor de 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO CONTIENE TARTRAZINA COMO COLORANTE.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente. Certificado N° 52.419.

Dirección Técnica: Débora De Lucca - Farmacéutica.

Elaborado en: Virgilio 844/56 - CABA y/o Tomas Guido 2581 - Parque Industrial Alte. Brown, Burzaco Pcia. de Bs. As.

Acondicionado en: Uruguay 363/365 - Villa Martelli.

Fecha de última actualización: enero 2005.

#### PERMATEC LABORATORIO MEDICINAL S.A.

Combate de los Pozos 336 - Capital - Buenos Aires.

Tel:(011) 4382-1454

Información al consumidor: Tel.: 0800-222-2211



**PERMATEC**  
LABORATORIO MEDICINAL S.A.

# INCRESIL SILDENAFIL

25 mg - 50 mg - 100 mg

## Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil citrato (como base) .....	25 mg	50 mg	100 mg
Celulosa microcristalina PH200 .....	52.944 mg	105.888 mg	211.775 mg
Fosfato dibásico de calcio .....	52.944 mg	105.888 mg	211.775 mg
Croscaramelosa sódica .....	6.0 mg	12.0 mg	24.0 mg
Estearato de magnesio .....	3.0 mg	6.0 mg	12.0 mg
Opadry HP II (alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco) .....	5.92 mg	11.84 mg	23.68 mg
Laca aluminica amarillo de tartrazina .....	0.085 mg	0.17 mg	0.34 mg

#### ACCION TERAPEUTICA:

Terapéutica del síndrome de disfunción eréctil.

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS:

INCRESIL® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

**Mecanismo de acción:** El mecanismo fisiológico de erección involucra la liberación de óxido nítrico (NO) en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. NO entonces activa la enzima guanilato ciclasa, con el resultante aumento de los niveles de la guanosina ciclasa monofosfato (cGMP) produciendo una relajación en el músculo liso de los cuerpos cavernosos permitiendo el ingreso del flujo sanguíneo.

El Sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos aislados pero aumenta el efecto del óxido nítrico (NO) por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación de cGMP en los cuerpos cavernosos.

Cuando la estimulación sexual provoca la liberación local del óxido nítrico (NO) la inhibición de PDE5 causada por el Sildenafil incrementa los niveles de cGMP en los cuerpos cavernosos, resultando en la relajación del músculo liso y el ingreso del flujo de sangre a los cuerpos cavernosos.

El Sildenafil en las dosis recomendadas no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual. Estudios *in vitro* demostraron que el Sildenafil es selectivo para PDE5. Este efecto es más potente en PDE5 que el demostrado sobre otras fosfodiesterasas (80 veces mayor que para PED1, 1.000 veces mayor que para PED2, PED3 y PED4). La diferencia de selectividad de aproximadamente 4.000 veces entre PED5 y PED3 es importante porque PDE está involucrada en el control de la contractilidad cardíaca. El Sildenafil es aproximadamente 10 veces más potente para PED5 que para PED6 una enzima que se encuentra en la retina. Esta baja selectividad requiere atención ya que está relacionada con el fundamento de la anomalía relativa a la visión de color observada con altas dosis o niveles en plasma.

La PED5 además de en el músculo liso del cuerpo cavernoso se encuentra también en bajas concentraciones en otro tejidos incluyendo plaquetas, músculo liso vascular y visceral, y músculo esquelético.

La inhibición de PDE5 en este tejido por Sildenafil puede ser la base del aumento de la actividad antiagregante plaquetaria del óxido nítrico observado *in vitro*, una inhibición de la formación de trombosidad plaquetaria *in vivo* y la dilatación arterio-venosa periférica *in vivo*.

**Farmacocinética y metabolismo:** Sildenafil se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 40%.

Esta farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis recomendado.

Sildenafil se elimina principalmente por metabolismo hepático (sobre todo mediante citocromo P450 3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares a la droga madre.

El uso simultáneo de inhibidores potentes de citocromo P450 3A4 (por ejemplo eritromicina, ketoconazol, itraconazol) como así también el inhibidor no específico CYP, cimetidina, es asociado con aumentos en los niveles de Sildenafil en plasma (ver **DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION**). Tanto el Sildenafil como su metabolito presentan vidas medias terminales de alrededor de 4 horas.

**Absorción y distribución:** Sildenafil es rápidamente absorbido. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan dentro de los 30 a 120 minutos (media: 60 minutos) de la administración oral en ayunas.

Cuando Sildenafil se ingiere con una comida rica en grasas el índice de absorción se reduce, con un retraso medio de T<sub>max</sub> 60 minutos y una reducción media de C<sub>max</sub> del 29%. El volumen de distribución medio en estado estable es de 105 litros, lo cual indica distribución en los tejidos. Tanto el Sildenafil como su principal metabolito N-desmetilado se hallan unidos a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96%. La unión a proteínas es independiente de la concentración total de la droga. De acuerdo a la medición de Sildenafil en voluntarios sanos 90 minutos después de su administración puede aparecer menos de 0.001% de la dosis administrada en el semen del paciente. **Metabolismo y excreción:** el Sildenafil es excretado predominantemente mediante las isoenzimas microsomiales hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía accesoria). El principal metabolito circulante es el resultado de la N-desmetilación del Sildenafil y es metabolizado a su vez. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las PDE similar al Sildenafil y una potencia *in vitro* respecto a la PDE5 aproximadamente equivalente al 50% de lo correspondiente a la droga madre. Las concentraciones plasmáticas de estos metabolitos son de alrededor del 40% de las observadas respecto del Sildenafil, de modo que el metabolito es responsable de aproximadamente el 20% de los efectos farmacológicos del Sildenafil.

Después de la administración oral e intravenosa, Sildenafil se excreta como metabolito principalmente en las heces (aproximadamente el 80% de la dosis administrada oralmente), y en menor proporción en la orina (aproximadamente un 13% de las dosis administradas oralmente).

**Farmacocinética en poblaciones especiales Geriatria:** los voluntarios gerontes sanos (mayores de 65 años) presentaron una eliminación reducida de Sildenafil; las concentraciones plasmáticas libres son de aproximadamente 40% más que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años).

**Insuficiencia renal:** en voluntarios con deterioro renal leve (Cl<sub>CR</sub>=50-80 ml/min) o moderado (Cl<sub>CR</sub>=30-49 ml/min), la farmacocinética de una dosis oral única de Sildenafil 50 mg no se modificó. En voluntarios con deterioro renal severo (Cl<sub>CR</sub><30 ml/min), la depuración de Sildenafil se redujo, resultando el AUC y C<sub>max</sub> aproximadamente el doble en comparación con voluntarios equiparados por edad sin deterioro renal.

**Insuficiencia hepática:** en voluntarios con cirrosis hepática (Child-Pugh A y B), la depuración de Sildenafil se redujo, resultando un aumento del AUC (84%) y de la C<sub>max</sub> (47%) en comparación con voluntarios equiparados por edad sin alteración hepática.

#### DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se administra por vía oral.

En la mayor parte de los pacientes la dosis recomendada es de 50 mg según necesidad, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, **INCRISIL®** puede ser ingerido en cualquier momento entre 4 horas y media hora antes de ella.

De acuerdo con su efectividad y tolerancia, la dosis puede ser aumentada hasta una dosis máxima recomendada de 100 mg o reducida de 25 mg.

La frecuencia posológica máxima recomendada es de una vez por día.

Los siguientes factores se asocian con niveles plasmáticos aumentados de Sildenafil: edad mayor a 65 años (incremento de 40% del AUC), alteración hepática (por ejemplo cirrosis, 80%), deterioro renal severo (depuración de creatinina menor a 30 ml/min, 100%) y uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol, 200%).

Puesto que los niveles plasmáticos más elevados pueden incrementar tanto la eficacia como la incidencia de los fenómenos adversos, deben considerarse en estos pacientes una dosis inicial de 25 mg. Se demostró que Sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que su administración en pacientes que emplean donantes de óxido nítrico o nitratos en forma regular o intermitente esta contraindicada.

En un estudio con voluntarios sin HIV el Ritonavir aumento los niveles sistémicos de Sildenafil en una importante proporción. De acuerdo a los datos farmacocinéticos se recomienda no exceder una sola dosis diaria de 25 mg en un periodo de 48 horas.

La administración simultánea de 25 mg de Sildenafil y un alfa-bloqueante, puede llevar a la hipotensión sintomática de algunos pacientes. No deben tomarse dosis de 50 a 100 mg de Sildenafil dentro de las cuatro horas de administración del alfa-bloqueante. Una dosis de 25 mg puede tomarse fuera de un rango de 4 horas de administrado el alfa-bloqueante.

#### CONTRAINDICACIONES:

El uso de Sildenafil está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del comprimido.

En correspondencia con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP, se demostró que Sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos, esta contraindicada su administración a pacientes que estén usando simultáneamente nitratos orgánicos en cualquier forma, ya sea regular o intemientemente.

No se ha establecido el intervalo de seguridad para la administración de nitratos en caso de necesidad luego de la ingesta de Sildenafil. Basado en la farmacocinética de una dosis simple de 100 mg orales en voluntarios sanos, los niveles plasmáticos de Sildenafil 24 horas después de la administración es de aproximadamente 2 ng/ml (comparado con el pico plasmático de 440 ng/ml) (ver **Farmacocinética y metabolismo**).

Teniendo en cuenta el perfil farmacocinético y que los niveles plasmáticos de Sildenafil son de 3 a 8 veces mayores que en los voluntarios sanos, 24 horas después de la administración de la dosis, se recomienda especial precaución en los siguientes casos: mayores de 65 años, insuficiencia hepática (por ej. Cirrosis); insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 30 ml/minuto), tratamiento concomitante con medicamentos potentes inhibidores del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol).

#### ADVERTENCIAS:

El médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, pues existe un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. **INCRISIL®** no debe ser empleado en pacientes en los cuales no es recomendable la actividad sexual por presentar enfermedad cardiovascular subyacente.

El Sildenafil tiene efecto vasodilatador sistémico que produce una disminución transitoria de la presión arterial.

Mientras que en pacientes normales estos efectos traen escasas consecuencias, antes de prescribir Sildenafil el médico debe evaluar si los pacientes afectados con enfermedades cardiovasculares pueden verse afectados con tal efecto vasodilatador, sobre todo en combinación con la actividad sexual.

Pacientes con las siguientes condiciones subyacentes pueden ser particularmente sensibles a los efectos vasodilatadores de Sildenafil: obstrucción ventricular izquierda y daños severos en el control autónomo de la presión arterial.

No hay estudios clínicos controlados que indiquen la seguridad y eficacia de Sildenafil en los siguientes grupos de pacientes, por lo que en caso de ser prescrito debe serlo con extrema precaución: pacientes que han sufrido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia severa en los últimos 6 meses, pacientes con hipotensión (presión arterial <90/50 mmHg) o hipertensión arterial (presión arterial >170/100), pacientes con falla cardíaca o enfermedad coronaria con angina inestable, pacientes con retinitis pigmentosa (una pequeña proporción de estos pacientes presenta alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas de la retina).

La erección prolongada, mayor a 4 horas y el priapismo (erecciones dolorosas de más de seis horas de duración) no se han reportado hasta el momento. En estos casos el paciente debe consultar al médico en forma inmediata. Si el priapismo no es tratado en forma inmediata, puede producirse un daño en el tejido penéal y una pérdida de función sexual permanente.

La administración concomitante de ritonavir, inhibidor de proteasa, aumenta sustancialmente la concentración sérica de Sildenafil, por lo que este último debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que consuman ritonavir. Para disminuir la aparición de efectos adversos en estos pacientes es aconsejable utilizar dosis menores de Sildenafil.

Los datos provenientes de individuos expuestos a altos niveles sistémicos de Sildenafil son limitados. Disturbios visuales se presentaron más comúnmente en pacientes expuestos a altos niveles de Sildenafil. La disminución de la presión, el síncope, y la erección prolongada fueron informados en pacientes sanos expuestos a altas dosis de Sildenafil (200-800 mg).

#### PRECAUCIONES:

El diagnóstico de la disfunción eréctil, la identificación de sus posibles causas subyacentes y la determinación de su tratamiento adecuado implican la realización de una historia clínica y un examen físico completos.

Antes de prescribir Sildenafil debe tenerse en cuenta, pacientes con medicación antihipertensiva múltiple.

Cuando un alfabloqueante como doxazosin (4 mg) y Sildenafil (25 mg) son administradas conjuntamente en pacientes con hiperplasia prostática benigna, se produce una reducción adicional media de la presión sistólica y diastólica de 7 mmHg. Cuando dosis altas de Sildenafil y doxazosin (4mg) se administran simultáneamente raramente hubo reportes de pacientes con hipotensión postural sintomáticas dentro de 1 a 4 horas de la administración.

La seguridad de Sildenafil se desconoce en pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa.

Sildenafil debe ser utilizado con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tal como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con predisposición al priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

La seguridad y eficacia de la combinación de Sildenafil con otros tratamientos de disfunción eréctil no ha sido estudiada, por lo tanto tales combinaciones no son recomendadas.

En humanos el Sildenafil no tiene efecto sobre el tiempo de sangría cuando se lo toma solo o con aspirina.

Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que Sildenafil potencia los efectos antiagregantes del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico).

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Efectos de otras drogas sobre Sildenafil: estudios *in vitro*: el metabolismo de Sildenafil es principalmente mediado por el citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4 (ruta mayoritaria) y 2C9 (ruta minoritaria). Por lo tanto los inhibidores de estas isoenzimas pueden disminuir la depuración de Sildenafil.

En estudios *in vivo*: la cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico de la CYP causa un 56% de aumento de la concentración de Sildenafil en plasma cuando son coadministrados (Sildenafil, 50 mg) en voluntarios sanos.

Cuando una dosis única de 100 mg de Sildenafil se administro conjuntamente con eritromicina, que es un inhibidor específico de la CYP3A4, en estado estable (500 mg dos veces por día durante 5 días), se observó un incremento de 182% en la exposición sistémica de Sildenafil (AUC). En el caso de la coadministración, en voluntarios varones sanos, de saquinavir como inhibidor de la proteasa de HIV, quien también es un inhibidor de CYP3A4, en estado estable (1,200 mg) con una dosis única de 100 mg de Sildenafil, resulta un incremento del 140% en la C<sub>max</sub> y un 210% en AUC. Sildenafil no afecta la farmacocinética de saquinavir. Es esperable que inhibidores más potentes de CYP3A4 tales como ketoconazol o itraconazol presenten efectos aún más importantes; los datos poblacionales de los pacientes de estudios clínicos indicaron una reducción de la depuración del Sildenafil cuando fue coadministrado con inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina o cimetidina) (ver **DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION**).

En otros voluntarios varones sanos, la coadministración con ritonavir, inhibidor de la proteasa de HIV, que es un potente inhibidor de P450, en estado estable (500 mg) con una dosis única de 100 mg de Sildenafil, se produjo un aumento de la C<sub>max</sub> de Sildenafil de 300% y un 1.000% de AUC. A las 24 horas se detectaron niveles de Sildenafil en plasma de 200 ng/ml comparado con los 5 ng/ml obtenidos cuando Sildenafil se administra solo. Estos datos son consistentes con los efectos marcados de ritonavir en un amplio rango de sustratos de la P450. Sildenafil no afecta la farmacocinética de ritonavir (ver **DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION**) Aunque la interacción entre otros inhibidores de la proteasa y Sildenafil, no han sido estudiados, es de esperar que el uso concomitante de ambas drogas provoque un aumento en los niveles de Sildenafil.

Se supone que el uso conjunto de Sildenafil con inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, provoquen una disminución de los niveles de Sildenafil en plasma.

Dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectan la biodisponibilidad de Sildenafil.

Los datos farmacocinéticos de pacientes de estudios clínicos no mostraron efectos sobre la farmacocinética de Sildenafil por parte de: inhibidores de CYP2C9 (como la tolbutamida y la warfarina), inhibidores del CYP 2D6 (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antihipertensivos tricíclicos), las tiazidas y diuréticos relacionados con ellas, inhibidores de ACE, y bloqueantes de canales de calcio.

La AUC del metabolito activo, N-desmetil sildenafil, aumento un 62% debido a los diuréticos del asa