



ca de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del sildenafil con ritonavir (ver Advertencias y precauciones) 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 C<sub>máx.</sub> de sildenafil y del 210% en la AUC de sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la 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<sub>máx.</sub>, el t<sub>máx.</sub>, 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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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, antidepressivos 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<sub>máx.</sub> 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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**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 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 (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).

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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 (vasodiladores 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, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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<sub>máx.</sub> de bosentan (125 mg dos veces al día).

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

La adición de una dosis única de sildenafil a sacubitrilo/valsartán en estado de equilibrio en pacientes con hipertensión se asoció con una reducción significativamente mayor de la presión arterial en comparación con la administración de sacubitrilo/valsartán solo. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se inicie el tratamiento con sildenafil en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**BIFORT contiene lactosa**

El comprimido contiene lactosa. No se debe administrar BIFORT a pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa o galactosa.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

El uso de BIFORT no está indicado en mujeres. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de sildenafil 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 (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**
La influencia de BIFORT 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 BIFORT, antes de conducir vehículos o utilizar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

**Resumen del perfil de seguridad**

El 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 post-comercialización se han recogido cubriendo un período estimado superior a 10 años. Dado que no todas las reacciones adversas se han notificado 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 a </10), poco frecuentes (≥1/ 1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (≥1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**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	Trastornos del Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, oclusión vascular retiniana*, hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopia, agudeza visual disminuida, miopía, astenopia, 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 esclerótica	

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)
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
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
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.

\*\* Distorsión visual de los colores: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, entropسيا y xantopsia.

\*\*\* Trastornos del lagrimeo: ojo seco, trastorno lagrimal, lagrimeo aumentado.

**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.**

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

## SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversos 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.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico 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.**

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**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 estuviera dañado.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

**PRESENTACIONES**

BIFORT 25 en envases con 2 y 10 comprimidos recubiertos.

BIFORT 50 en envases con 2, 4, 10 y 20 comprimidos recubiertos.

BIFORT 100 en envases con 2, 4, 6 y 10 comprimidos recubiertos.

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

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

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico

Sildenafil, un fármaco que actúa sobre el sistema cardiovascular.

Fecha última revisión: v04/nov22, autorizado por Disposición ANMAT DI-2023-2449-APN-ANMAT#MS (04abr23).