Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7283

BUENOS AIRES, 14 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003331-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C., solicita el nuevo nombre comercial y nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, para la Especialidad Medicinal FIRMEL 50 / CITRATO DE SILDENAFIL (equivalente a 50 mg de Sildenafil), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES, SILDENAFIL (CITRATO) 50 mg, aprobado por Disposición autorizante Nº 4136/98 y Certificado Nº 47.282.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que lo solicitado se encuadra dentro del alcance de la Disposición Nº: 857/89 de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para el cambio de nombre.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un Certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 133 y 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma CRAVERI S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FIRMEL 50 / CITRATO DE SILDENAFIL (equivalente a 50 mg de Sildenafil), en su Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES, SILDENAFIL (CITRATO) 50 mg, a cambiar el nombre según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2°.- Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal ya mencionada en el Artículo anterior, para las Formas farmacéuticas: Comprimidos Masticables y Comprimidos Recubiertos, aprobada por Certificado N° 47.282 y Disposición N° 4136/98, propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 79 a 111, para los prospectos, de fojas 112 a 114, para los rótulos y de fojas 115 a 132, para la información para el paciente.

ARTICULO 3°.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4136/98 los rótulos autorizados por las fojas 112, los prospectos autorizados por las fojas 79 a 89 y la información para el paciente autorizada por las fojas 115 a 120, de las aprobadas en el artículo 2°, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.282 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y Anexo, gírese a la Dirección de gestión de información

técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003331-14-2

DISPOSICIÓN Nº 7283

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7283 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.282, y de acuerdo a lo solicitado por CRAVERI S.A.I.C., la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre / Genérico/s: FIRMEL 50 / CITRATO DE SILDENAFIL (equivalente a 50 mg de Sildenafil), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES, SILDENAFIL (CITRATO) 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4136/98.-

Tramitado por Expediente Nº1-47-0000-005104-98-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de Nombre	FIRMEL 50.-	FIRMEL.-
Rótulos, prospectos e Información para el paciente para Comprimidos Masticables y para Comprimidos Recubiertos.-	Anexo de Disposición Nº 6008/10 (Comprimidos Recubiertos) Disposición Nº 5013/05.-	Rótulos de fs. 112 a 114, corresponde desglosar fs. 112. Prospectos de fs. 79 a 111, corresponde desglosar de fs. 79 a 89. Información para el paciente de fs. 115 a 132, corresponde desglosar de fs. 115 a 120.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a CRAVERI S.A.I.C., titular del Certificado de Autorización Nº 47.282 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 14 OCT 2014 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-003331-14-2

DISPOSICIÓN Nº 7283

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

PROYECTO DE PROSPECTO

FIRMEL®

CITRATO DE SILDENAFIL

Comprimidos Recubiertos

Comprimidos Masticables

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene:

Citrato de sildenafil.....70,24 mg (*)

Excipientes: lactosa monohidrato 187,82 mg, dióxido de silicio coloidal 5,00 mg, croscarmelosa sódica 15,00 mg, almidón de maíz 96,30 mg, aspartame 30,00 mg, esencia de menta 20,00 mg, almidón glicolato sódico 14,50mg, sacarina sódica 1,50 mg, ciclamato de sodio 4,50 mg, azúl brillante L.A. 0,08 mg, povidona K-30 25,00 mg, glicirrizinato de amonio 25,00 mg, estearato de magnesio 5,00 mg.

(*) equivalentes a 50 mg de sildenafil.

Cada comprimido recubierto contiene:

Citrato de sildenafil .....70,24 mg (*)

Excipientes: Celulosa microcristalina 110,00 mg; fosfato dibásico de calcio 354,52 mg; croscarmelosa sódica 19,00 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; Opadry II/A 50,00 mg; índigo carmín laca alumínica 35% 0,046 mg; polietilenglicol 6000 0,60 mg.

(*) Equivalente a 50 mg de sildenafil.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El sildenafil es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)-fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE5). FIRMEL es un medicamento destinado a la terapéutica oral de la disfunción eréctil.

INDICACIONES

FIRMEL está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El proceso de erección peneana es la resultante de un incremento del influjo sanguíneo a los cuerpos cavernosos. Este mayor caudal es inducido por la relajación del músculo liso de los

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

cuerpos cavernosos, generado por el incremento de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) activado a su vez por la liberación de óxido nítrico (NO), que activa a la enzima guanilato ciclasa, durante la estimulación sexual. El GMPc es inhibido por la fosfodiesterasa. El sildenafil es un inhibidor potente y específico de la fosfodiesterasa 5 (FD5), isoenzima responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos. De esta manera, el sildenafil sinergiza los efectos de NO y favorece la erección y su mantenimiento. El sildenafil no actúa en ausencia de estimulación sexual. Este agente se caracteriza por su elevada especificidad por la FD5, presentando efectos débiles (80 a 4000 veces menores) sobre otras FD conocidas (FD1, FD2, FD3, FD4), aunque en general tiene menor especificidad sobre la FD6.

El sildenafil disminuye escasamente la presión arterial. Este efecto no es dosis dependiente y es mayor en pacientes medicados con nitratos; por tal motivo no puede coadministrarse con nitratos ni fármacos que los liberen.

FARMACODINAMIA

En estudios cruzados doble ciego, controlados con placebo de pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicogénica, la estimulación sexual resultó en una mejoría de la erección, según la evaluación por pletismografía peneana, después de la administración de sildenafil comparada con placebo.

La mayoría de los estudios mostró la eficacia del sildenafil aproximadamente 60 minutos después de la dosis. La respuesta eréctil evaluada por pletismografía peneana, generalmente aumentó cuando se incrementó la dosis de sildenafil y la concentración plasmática. El tiempo del efecto fue examinado en un estudio, mostrando un efecto de hasta 4 horas pero la respuesta fue disminuida comparada con la de 2 horas.

Una dosis oral única de hasta 100 mg no produjo cambios clínicamente relevantes en el ECG de voluntarios varones sanos. Una dosis única de sildenafil (100 mg) produjo una disminución promedio de 10 mmHg en normales, similar al efecto en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica que recibieron 40 mg de sildenafil intravenoso.

Un efecto mayor pero similarmente transitorio en la presión sanguínea fue registrado en pacientes que recibían concomitantemente nitratos (ver CONTRAINDICACIONES). Estos efectos están relacionados posiblemente con PDE5 en el músculo vascular liso.

Se llevó a cabo una batería completa de pruebas de función visual, a dosis hasta dos veces la máxima recomendada. Se detectó un deterioro leve y transitorio relacionado con la dosis, en la discriminación de colores (azul/verde). Este hallazgo se relaciona con la inhibición de la PDE6, la cual está involucrada en la fototransducción en la retina .

En estudios de titulación flexible, 4 a 26 semanas, el 3% de los pacientes tomando sildenafil reportaron alteraciones visuales, descriptas como alteración del color o sensibilidad a la luz, comparado con la ausencia de esos hallazgos en pacientes tratados con placebo.

FARMACOCINÉTICA

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

El sildenafil es rápidamente absorbido. Luego de una administración oral en ayunas, las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzaron entre 30 a 120 minutos (alrededor de una hora de realizada la administración). La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 40%. Los alimentos grasos reducen el índice de absorción. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio es de 105 L. Tanto el Sildenafil como su metabolito principal N-desmetilado circulan ligados en un 96% a las proteínas plasmáticas. Este agente es biotransformado principalmente por metabolismo hepático (en especial por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y secundariamente por la isoenzima 2C9) y convertido en un metabolito activo considerado responsable de aproximadamente el 20% de los efectos farmacológicos. La vida media terminal del sildenafil y de su metabolito principal es de alrededor de 4 horas. Se excreta principalmente por las heces (80% de la dosis administrada) bajo la forma de metabolitos y en menor proporción (13%) por vía renal. En los pacientes de 65 años o mayores, se observó una disminución de la depuración de sildenafil y concentraciones plasmáticas más elevadas que en los individuos más jóvenes. En individuos con insuficiencia renal leve a moderada no se observó alteración de la farmacocinética del sildenafil luego de la administración de una dosis oral única de 50 mg. En personas con insuficiencia renal severa, (clearance de creatinina < 30 mL/min), se registró una disminución del clearance de sildenafil, lo que resultó en la duplicación de la AUC y de la concentración plasmática máxima ($C_{máx}$). También se informó una disminución del clearance de sildenafil, determinante de un aumento de la AUC (84%) y de la $C_{máx}$ (47%) en pacientes con cirrosis hepática

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 50 mg, tomados aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, FIRMEL puede ser tomado en cualquier momento desde las 4 horas hasta media hora antes de la actividad sexual. En base a la efectividad y tolerabilidad, la dosis puede ser aumentada hasta la dosis máxima recomendada de 100 mg o disminuida a 25 mg.
Para su indicación en la disfunción eréctil, FIRMEL no debe administrarse más de 1 vez por día.

***Comprimidos recubiertos de* FIRMEL®:** deben ser ingeridos enteros con un vaso de agua. No se recomienda partir o tratar de diluir el comprimido porque podría alterarse la magnitud del efecto terpéutico.
***Comprimidos masticables de* FIRMEL®:** pueden ser masticados o deglutidos enteros con un vaso de agua.

Existen factores asociados con un incremento en los niveles plasmáticos de sildenafil, por lo que para estos casos, se recomienda una dosis inicial de 25 mg, los mismos fueron los siguientes: edad mayor de 65 años (40% de incremento en la AUC), insuficiencia hepática (por ej. cirrosis, 80%),

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

insuficiencia renal severa (CLcr <30mL/min, 100%), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol, saquinavir) (ver Farmacocinética e Interacciones medicamentosas).

La coadministración con ritonavir, indujo un importante incremento del nivel sistémico de sildenafil en voluntarios sanos (aumentó 11 veces el AUC). En base a estos datos farmacocinéticos, se recomienda no exceder la dosis simple máxima de 25 mg de FIRMEL en un periodo de 24 horas.

FIRMEL está contraindicado en pacientes en tratamiento con nitratos u otros medicamentos liberadores de óxido nítrico.

La administración simultánea de 25 mg de FIRMEL y un alfa-bloqueante puede conducir a una hipotensión sintomática en algunos pacientes. Dosis de 50 ó 100 mg de FIRMEL no deberían administrarse dentro de las 4 horas de realizada la toma del alfa-bloqueante. Una dosis de 25 mg de FIRMEL puede emplearse en cualquier momento.

CONTRAINDICACIONES

FIRMEL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del comprimido. Debido a los efectos del sildenafil sobre la vía del óxido nítrico / GMPc y su sinergismo con los efectos hipotensores de los nitratos, FIRMEL está contraindicado en pacientes bajo tratamiento continuo o intermitente con nitratos orgánicos en cualquiera de sus formas (incluso nitroprusiato). No se ha establecido definitivamente, el intervalo de seguridad para la administración de nitratos en caso de necesidad, luego de la ingesta de FIRMEL. En base al perfil farmacocinético de una dosis oral simple de 100 mg administrada a voluntarios sanos, los niveles plasmáticos de sildenafil después de las 24 horas de realizada la dosis son de aproximadamente 2 ng/mL (en comparación a los niveles pico en plasma de alrededor de 440 ng/mL). Teniendo en cuenta el perfil farmacocinético y que los niveles plasmáticos de sildenafil son 3 a 8 veces mayores que en los voluntarios sanos a las 24 horas de la administración de la dosis, se recomienda especial precaución en los siguientes casos: hombres mayores de 65 años, insuficiencia hepática (por ej. cirrosis), insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol). Aunque los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas de realizada la ingesta son mucho menores que las concentraciones pico, se desconoce si los nitratos pueden ser administrados con seguridad durante este periodo. Fenilcetonuria.

REACCIONES ADVERSAS

Se observó la aparición de las siguientes reacciones adversas, aunque de incidencia rara, las cuales necesitan de atención médica, y son: fiebre, dolor de garganta, ulcera o manchas blanquecinas de los labios o en la boca; inusual decaimiento y debilidad; enrojecimiento de la piel, urticaria; piel

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

y ojos amarillentos, dolor severo tipo puntada en el costado del cuerpo o en la zona lumbar; materia fecal oscura y negra, sangre en la orina o manchas rojas en la piel; con el uso de altas dosis en pacientes con insuficiencia renal, brusca reducción en la emisión de la orina.

ADVERTENCIAS

El producto contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con alergia o intolerancia.

Siempre debe evaluarse el estado cardiovascular de los pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, pues existe un grado de riesgo cardiaco asociado con la propia actividad sexual. FIRMEL no debe ser empleado en pacientes en los que no es recomendable la actividad sexual por presentar enfermedad cardiovascular severa subyacente.

FIRMEL posee efecto vasodilatador sistémico, que genera una disminución transitoria de la presión arterial (disminución máxima media de 8.4/5.5 mmHg de presión sistólica y diastólica, respectivamente). Este efecto, si bien posee escasas consecuencias para la mayoría de los pacientes en condiciones normales de salud, puede afectar adversamente a pacientes con enfermedad cardiovascular severa, más aún si la vasodilatación provocada se combina con actividad sexual.

Los pacientes que presentan las siguientes condiciones subyacentes pueden ser particularmente sensibles a la acción de vasodilatadores, incluyendo al FIRMEL, si padecen obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej. estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática), y quienes son portadores de un severo deterioro autonómico del control de la presión arterial.

No existen datos de ensayos clínicos controlados que indiquen la seguridad o eficacia del sildenafil en los siguientes grupos de pacientes, por lo que en caso de ser prescripto debe serlo con extrema precaución: a) Pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arritmia severa en los últimos 6 meses. b) Pacientes con hipotensión (presión arterial <90/50 mmHg) o hipertensión arterial (presión arterial > 170/110). c) Pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a severa, enfermedad coronaria con angina inestable. d) Pacientes con retinitis pigmentosa (una pequeña proporción de estos pacientes presenta alteraciones genéticas de las fosfodiesterasas de la retina).

Son muy escasos los registros de priapismo o erecciones prolongadas de más de 4 horas con el uso de sildenafil. En caso de producirse una erección con duración mayor a 4 horas, debe efectuarse una consulta médica inmediata. Si esta situación no es tratada inmediatamente puede sobrevenir daño tisular del pene y pérdida permanente de la potencia sexual.

La coadministración del inhibidor de la proteasa ritonavir incrementa sustancialmente las concentraciones séricas del sildenafil (11 veces superior al AUC). Si se prescribe FIRMEL a pacientes que reciben ritonavir, se debe ser cuidadoso al respecto. Son limitados los datos de

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

reducción del clearance de sildenafil cuando se asocian estos fármacos. Se recomienda administrar FIRMEL con precaución y comenzar el tratamiento con las dosis menores (25 mg) en pacientes que se encuentren en tratamiento con estas drogas.

Es posible que la administración concomitante de inductores del CYP3A4, como la rifampicina, disminuyan las concentraciones plasmáticas de sildenafil.

Los antiácidos (hidróxido de magnesio / hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil.

Los datos farmacocinéticos obtenidos a partir de los estudios clínicos no mostraron efectos de los inhibidores del CYP2C9 (tolbutamida, warfarina), de los inhibidores del CYP2D6 (inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), de las tiazidas y diuréticos relacionados, de los inhibidores de la ECA y de los bloqueantes de los canales de calcio, sobre la farmacocinética de sildenafil.

La coadministración con diuréticos del asa y ahorradores de potasio y los beta bloqueantes no específicos aumenta la AUC del metabolito activo, sildenafil N- desmetilado; sin embargo se considera que este efecto no induciría consecuencias clínicas significativas.

Efectos de FIRMEL sobre otras drogas

Estudios *in vitro*: el sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (CI50 > 150 μM). Dadas las concentraciones plasmáticas pico de sildenafil de aproximadamente 1 μM, que se obtienen después de las dosis recomendadas, es improbable que FIRMEL pueda alterar el clearance de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*: en pacientes hipertensos tratados concomitantemente con amlodipina (5 o 10 mg) y sildenafil 100 mg, se ha informado un descenso adicional de la presión arterial (de 8 mmHg sistólica y 7 mmHg diastólica).

No se observaron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), dichas sustancias son metabolizadas por el CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por la aspirina (150 mg).

El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol, en voluntarios sanos con un nivel promedio máximo de alcohol en sangre de 0.08%.

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 con mayor frecuencia con sildenafil que con placebo, en 2% o más de los pacientes, fueron: cefalea, rubor facial, dispepsia, congestión nasal, infección urinaria, visión anormal, diarrea, vértigo y rash. La visión anormal fue generalmente leve y transitoria, consistió predominantemente en tinción de color (azul / verde),

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

pero también en sensibilidad aumentada a la luz o visión borrosa. El sildenafil inhibe la FD6, una enzima localizada en la retina. Aunque sobre esta última el efecto inhibidor es 10 veces menor que sobre la FD5, esta baja selectividad explica los trastornos relacionados con la visión de colores informados cuando se emplean las dosis más altas o cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas.

Otras reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia > 2%, pero fueron igualmente comunes con el placebo: infección del tracto respiratorio, dolor lumbar, síndrome gripal y artralgia. La dispepsia y la visión anormal fueron más comunes con 100 mg que con dosis menores. Con dosis superiores al rango de dosis recomendado, los eventos adversos fueron de naturaleza similar pero comunicados con mayor frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 2% de los pacientes en los estudios clínicos controlados, siendo incierta la relación causal con el sildenafil:

Organismo en su totalidad: edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor torácico, lesión accidental.

Cardiovasculares: angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

Digestivas: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad bucal, anormalidad de las pruebas de función hepática, hemorragia rectal, 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, mialgia, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Nerviosas: ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipoestesia.

Respiratorias: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de la expectoración, tos aumentada.

Piel y faneras: urticaria, herpes simple, prurito, sudoración, úlcera de piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

Sentidos especiales: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, sordera, otalgia, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.

Urogenitales: cistitis, nocturia, frecuencia urinaria, agrandamiento mamario, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

En la fase de comercialización internacional del sildenafil se han informado reacciones adversas cardiovasculares serias asociadas temporalmente con su administración, incluyendo: infarto de

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

miocardio, muerte súbita de origen cardiaco, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, isquemia transitoria, hipertensión, hemorragias intracerebrales y subaracnoideas, y hemorragias pulmonares. La mayoría de los pacientes, pero no todos, presentaban factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

Muchas de estas reacciones ocurrieron durante o poco después de la actividad sexual y unas pocas luego de tomar sildenafil y sin desarrollar actividad sexual. Otras ocurrieron horas o días después de tomar sildenafil y de la actividad sexual. No es posible determinar si estas reacciones están relacionadas con el 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 el sildenafil fueron: ***nerviosas:*** convulsiones y ansiedad; ***urogenitales:*** erección prolongada, priapismo y hematuria; ***sentidos especiales:*** diplopía, pérdida o disminución transitoria de la visión, enrojecimiento ocular, ardor ocular, tumefacción o presión ocular, aumento de la presión intraocular, enfermedad 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, las reacciones adversas fueron similares a las observadas 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 la contraindicación 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 hemodiálisis carecería de valor porque el sildenafil y su metabolito activo se encuentran unidos a las proteínas plasmáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

FIRMEL® envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

FIRMEL® envases conteniendo 2, 6 y 20 comprimidos masticables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente, no mayor a 30 °C, en un lugar seco, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.282

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

CRAVERI

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar

info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: ..... / ..... /.....

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

CRAVERI

7283

PROYECTO DE RÓTULO
FIRMEL®

CITRATO DE SILDENAFIL

Comprimidos Masticables

Venta bajo receta archivada — Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido masticable contiene:

Citrato de sildenafil.....70,24 mg (*)

Excipientes: lactosa monohidrato 187,82 mg, dióxido de silicio coloidal 5,00 mg, croscarmelosa sódica 15,00 mg, almidón de maíz 96,30 mg, aspartame 30,00 mg, esencia de menta 20,00 mg, almidón glicolato sódico 14,50mg, sacarina sódica 1,50 mg, ciclamato de sodio 4,50 mg, azúl brillante L.A. 0,08 mg, povidona K-30 25,00 mg, glicirrizinato de amonio 25,00 mg, estearato de magnesio 5,00 mg.

(*) equivalentes a 50 mg de sildenafil.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30 °C EN LUGAR SECO EN SU ENVASE ORIGINAL.

Contenido: 2, 6 y 20 comprimidos masticables.

Lote N°: ..... Vencimiento: .....

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT.

Certificado N° 47.282

Director Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FIRMEL®

Sildenafil (Citrato) 50 mg

Comprimidos Recubiertos

Comprimidos Masticables

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no obtiene el resultado buscado luego de usar el producto.
- Consulte con su médico se considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativament puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT:*http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp*

Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. Qué es y qué contiene FIRMEL®?
2. Para qué se usa FIRMEL®?
3. Cuándo no debería tomar FIRMEL®?
4. Cómo tengo que tomar FIRMEL®?
5. Cuándo debería dejar de tomar FIRMEL®?
6. Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de FIRMEL®?
7. Cómo debo guardar o almacenar FIRMEL®?
8. Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

1. **Qué es y qué contiene FIRMEL®?**

FIRMEL® es un medicamento que se comercializa en forma de comprimidos recubiertos y comprimidos masticables.

FIRMEL® comprimidos recubiertos contiene 70,24 mg de citrato de sildenafil (equivalentes a 50 mg de Sildenafil). Además contiene como excipientes: 110 mg de celulosa microcristalina, 354,52 mg de fosfato dibásico de calcio, 19 mg de croscarmelosa sódica, 6 mg de estearato de magnesio, 50 mg de Opadry II/A, 0,046 mg de índigo carmín laca alumínica 35% y 0,60 mg de polietilenglicol 6000.

FIRMEL® comprimidos masticables contiene 70,24 mg de citrato de sildenafil (equivalentes a 50 mg de Sildenafil). Además contiene como excipientes: 187,82 mg de lactosa monohidrato, 5,00 mg de dióxido de silicio coloidal, 15,00 mg de corscarmelosa sódica, 96,30 mg de almidón de maíz, 30,00 mg de aspartame, 20,00 mg de esencia de menta, 14,50 mg de almidón glicolato sódico, 1,50 mg de sacarina sódica, 4,50 mg de ciclamato de sodio, 0,08 mg de azul brillante L.A., 25,00 mg de povidona K-30, 25,00 mg de glicirrizinato de amonio, y 5,00 mg de estearato de magnesio.

FIRMEL® se comercializa en envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos y en envases conteniendo 2, 6 y 20 comprimidos masticables.

2. **Para qué se usa FIRMEL®?**

FIRMEL® es un medicamento en forma de comprimidos recubiertos y comprimidos masticables que se usa para el tratamiento de la disfunción eréctil (enfermedad que impide que el pene tenga la rigidez necesaria para consumar el acto sexual).

La droga que contiene FIRMEL® actúa dilatando los vasos sanguíneos del pene, permitiendo la afluencia de sangre cuando se está sexualmente estimulado. FIRMEL® sólo le ayudará a conseguir una erección si se encuentra sexualmente estimulado. El medicamento no es útil en ausencia de deseo sexual ni aumenta la capacidad sexual en hombres sin problemas de erección.

3. **Cuándo no debería tomar FIRMEL® ?**

No tome FIRMEL®

- Si es alérgico al sildenafil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento **(este producto CONTIENE LACTOSA)**,
- Si está tomando unos medicamentos llamados nitratos, ya que la combinación puede dar lugar a una disminución peligrosa de su presión sanguínea. Consulte con su médico si está tomando cualquiera de estos medicamentos, que a menudo, se administran para aliviar el dolor de angina de pecho (o "dolor de pecho"). Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico,

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

- Si está utilizando cualquiera de los medicamentos denominados dadores de óxido nítrico tales como nitrato de amilo, ya que la combinación puede dar lugar a una disminución peligrosa de su presión sanguínea,
- Si tiene un problema grave de corazón o hígado,
- Si ha padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o ataque al corazón, o si tiene la tensión arterial baja,
- Si padece una rara enfermedad ocular hereditaria (tal como retinitis pigmentosa),
- Si ha experimentado anteriormente una pérdida de la visión debido a una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) o si ha sufrido alguna otra enfermedad del ojo con pérdida de visión parcial o total, transitoria o permanente,
- Si padece anemia falciforme (una anormalidad de los glóbulos rojos), leucemia (cáncer de las células sanguíneas), mieloma múltiple (cáncer de médula ósea),
- Si padece una deformidad del pene o enfermedad de Peyronie,
- Si padece problemas del corazón. Su médico debe comprobar cuidadosamente si su corazón puede soportar el esfuerzo adicional de mantener relaciones sexuales,
- Si padece actualmente úlcera de estómago o problemas hemorrágicos (tales como hemofilia).
- Si experimenta una disminución o pérdida repentina de la visión, deje de tomar FIRMEL® y contacte con su médico inmediatamente,
- Si toma simultáneamente otro tratamiento oral o local para la disfunción eréctil.
- Si tiene menos de 18 años (el medicamento no ha sido investigado en menores de 18 años y por lo tanto se desconoce su seguridad y eficacia),
- Si usted tiene problemas renales o hepáticos (podría ser necesario utilizar una dosis menor. Consulte siempre antes con su médico),
- Si usted está tomando medicamentos para el tratamiento del HIV/SIDA,
- Si toma algún tipo de medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial o para problemas de hipertrofia (agrandamiento) prostática,
- Si usted conduce vehículos o maneja maquinarias. El sildenafil puede producir mareos y trastornos de la visión,

4. **Cómo debo tomar FIRMEL®?**

Usted debe tomar FIRMEL® de acuerdo a la recomendación de su médico. La dosis habitual es un (1) comprimido de 50 mg unos 30 a 60 minutos antes de mantener relaciones sexuales (el inicio del efecto depende de cada persona).

FIRMEL® comprimidos masticables: esta presentación comercial permite masticar el comprimido o ingerirlo entero con un vaso de agua unos 30 a 60 minutos antes de mantener relaciones sexuales.

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

FIRMEL® comprimidos recubiertos: se debe tomar el comprimido entero (no masticar, romper ni disolver) con un vaso de agua unos 30 a 60 minutos antes de mantener relaciones sexuales.

El medicamento se puede tomar lejos o junto con las comidas pero es importante que recuerde que la comida puede demorar su inicio de acción. No se recomienda ingerir alcohol antes o al momento de tomar el medicamento.

Generalmente se recomienda una dosis de 50 mg por día. En algunos casos puede requerirse una dosis menor (pacientes con trastornos del riñón y del hígado).

NUNCA TOME MÁS DE UN COMPRIMIDO POR VEZ y POR DÍA.

EVITE TOMAR ALCOHOL SI USA SILDENAFIL.

DOSIS MAS ALTAS QUE LAS RECOMENDADAS NO AUMENTAN EL EFECTO Y POR EL CONTRARIO PUEDEN RESULTAR PELIGROSAS PARA SU SALUD.

5. **Cuándo debo dejar de tomar FIRMEL®?**

Usted puede dejar de tomar FIRMEL® en cualquier momento que lo desee o tan pronto como la causa de disfunción eréctil sea tratada o desaparezca. Siempre consulte con su médico.

Es importante que sepa que debe dejar de tomar el medicamento si usted nota o le parece que el medicamento le está produciendo alguna cosa rara o molestia. Consulte inmediatamente con su médico.

6. **Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de FIRMEL®**

Las reacciones secundarias o cosas no deseadas más frecuentes que le pueden pasar luego de la ingesta de FIRMEL®

- Reacciones alérgicas (ocurren raramente). Los síntomas incluyen silbido repentino al respirar, dificultad para respirar o mareo, hinchazón de los párpados, cara, labios o garganta.
- Dolores en el pecho (sucede con poca frecuencia). Si aparecen durante o después de mantener relaciones sexuales:

- Sitúese en una posición semisentada e intente relajarse.
- No use nitratos para tratar el dolor en el pecho.

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

• Erecciones prolongadas y a veces dolorosas (frecuencia no conocida). Si usted tiene una erección que dura más de 4 horas, debe contactar con su médico inmediatamente.

• Disminución repentina o pérdida de la visión (frecuencia no conocida)

• Reacciones graves de la piel (frecuencia no conocida). Los síntomas pueden incluir descamación grave e hinchazón de la piel, vesiculación bucal, de los genitales y alrededor de los ojos, además de fiebre. Consulte inmediatamente con su médico o con un servicio de urgencias.

• Convulsiones o ataques(frecuencia no conocida)

Otros efectos adversos:

• Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza.

• Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): enrojecimiento facial, indigestión, efectos sobre la visión (incluyendo percepción anormal del color, sensibilidad a la luz o visión borrosa o disminución de la agudeza visual), congestión nasal y mareos.

• Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): vómitos, erupciones de la piel, sangrado en la parte posterior del ojo, irritación ocular, derrame ocular/ojos rojos, dolor ocular, visión doble, sensación anormal en el ojo, ojos llorosos, palpitaciones, latido cardíaco rápido, dolor muscular, sensación de somnolencia, sensación reducida al tacto, vértigo, silvidos en los oídos, náuseas, boca seca, sangrado del pene, sangre presente en orina y semen, dolor en el pecho y sensación de cansancio.

• Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): presión arterial alta, presión arterial baja, desvanecimiento (desmayo), accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, latido cardíaco irregular, sangrado de la nariz y disminución o pérdida repentina de la audición.

• Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): angina inestable (enfermedad cardíaca), muerte súbita, disminución transitoria del flujo sanguíneo a algunas partes del cerebro. La mayoría de los que experimentaron estos efectos adversos, aunque no todos ellos, tenía problemas cardíacos antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos efectos adversos estuvieron relacionados directamente con el uso de Sildenafil.

Si alguna de estas reacciones secundarias se presentara, se debe suspender inmediatamente el medicamento y consultar con el médico o con un servicio de urgencias médicas.

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

7. Cómo debo guardar o almacenar FIRMEL®?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado

FARM. CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.

pero se recomienda un lugar fresco (una temperatura no mayor a 25-30 grados centígrados) y seco lejos del alcance de los niños.
Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ése día se puede consumir el medicamento.

8. **Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?**
En cualquiera de los casos debe consultar inmediatemamente con su médico o dirigirse a alguno de los centros especializados en el manejo de intoxicaciones que se mencionan a continuación:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.
Hospital Fernández: (011) 4801-5555.
Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.
Certificado N° 47.282
DirectoraTécnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.
CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505
www.craveri.com.ar **e-mail:** info@craveri.com.ar

CAROLINA SPIZZIRRI
APODERADA
CRAVERI S.A.I.C.

FARMA CAROLINA SPIZZIRRI
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. 12.041
CRAVERI S.A.I.C.