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

DISPOSICIÓN N° 3741

BUENOS AIRES, 29 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022544-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NITRO / SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg; 50 mg; 100 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 50 mg, aprobada por Certificado Nº 47.233.

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.

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.

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

DISPOSICIÓN N° 3741

Que a fojas 144 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NITRO / SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg; 50 mg; 100 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 50 mg, aprobada por Certificado N° 47.233 y Disposición N° 3850/98, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 48 a 86.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3850/98 los prospectos autorizados por las fojas 48 a 60, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.233 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-022544-11-0

DISPOSICIÓN Nº 3741

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...3741..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.233 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NITRO / SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg; 50 mg; 100 mg; COMPRIMIDOS MASTICABLES 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3850/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004318-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5990/06.-	Prospectos de fs. 48 a 86, corresponde desglosar de fs. 48 a 60.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.233 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 29 JUN 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-022544-11-0

DISPOSICIÓN Nº 3741

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO

NITRO®
SILDENAFIL
Comprimidos recubiertos / Comprimidos masticables

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:
Sildenafil (como citrato) 25,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 64,00 mg; Povidona 6,00 mg; Fosfato dibásico de calcio 35,00 mg; Croscarmelosa sódica 8,00 mg; Estearato de magnesio 1,88 mg; Opadry Y-32-18037 2,080 mg; Eritrosina 0,165 mg; Azul brillante 0,003 mg.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:
Sildenafil (como citrato) 50,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 128,00 mg; Povidona 12,00 mg; Fosfato dibásico de calcio 70,00 mg; Croscarmelosa sódica 16,00 mg; Estearato de magnesio 3,76 mg; Opadry Y-32-18037 4,160 mg; Eritrosina 0,330 mg; Azul brillante 0,006 mg.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Sildenafil (como citrato) 100,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 256,00 mg; Povidona 24,00 mg; Fosfato dibásico de calcio 140,00 mg; Croscarmelosa sódica 32,00 mg; Estearato de magnesio 7,52 mg; Opadry Y-32-18037 8,320 mg; Eritrosina 0,660 mg; Azul brillante 0,012 mg.

Cada comprimido masticable contiene:
Sildenafil (como citrato) 50,00 mg. Excipientes: Manitol granulado 90,00 mg; Lactosa anhidra 151,76 mg; Lactosa monohidrato 200,00 mg; Poliacrilato dispersión al 30% P/P 10,00 mg; Aspartamo 42,00 mg; Mentol cristal 9,00 mg; Esencia de menta 6,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: G04B E03.
Fármacos utilizados en disfunción eréctil.

INDICACIONES

Tratamiento de hombres con disfunción eréctil, que es la incapacidad de lograr o mantener una erección peneana suficiente para un rendimiento sexual satisfactorio.
Para que **NITRO®** sea efectivo, es necesaria la estimulación sexual.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El sildenafil es un tratamiento oral para la disfunción eréctil. En el contexto natural, es decir, con estimulación sexual, restaura la función eréctil deteriorada mediante el aumento de flujo sanguíneo hacia el pene.

FARM. NELIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica y Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

49

El mecanismo fisiológico responsable de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El óxido nítrico luego activa la enzima guanilatociclasa, que aumenta los niveles de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), produciendo relajación del músculo liso del cuerpo cavernoso y permitiendo la afluencia de sangre.
El sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa específica tipo 5 de GMPc (PDE5) en el cuerpo cavernoso, donde PDE5 es responsable de la degradación de cGMP. El sildenafil tiene un sitio periférico de acción sobre la erección. El sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, pero aumenta potentemente el efecto relajante del óxido nitroso en este tejido. Cuando se activa la vía NO/GMPc, como ocurre durante la estimulación sexual, la inhibición de PDE5 por el sildenafil da como resultado el aumento de los niveles de GMPc en el cuerpo cavernoso. Por lo tanto, la estimulación sexual es necesaria para que el sildenafil produzca sus efectos farmacológicos beneficiosos.
Estudios *in vitro* han demostrado que el sildenafil es selectivo para la PDE5, la cual participa en el proceso de erección. Su efecto es más potente sobre PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas. Hay una selectividad 10 veces mayor que por la PDE6 la cual está implicada en el mecanismo de fototransducción en la retina. A las dosis máximas recomendadas, hay una selectividad 80 veces mayor sobre PDE1, y más de 700 veces sobre PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11. En particular, el sildenafil es 4000 veces más selectivo para PDE5 que para PDE3, la isoforma de fosfodiesterasa específica de AMPc implicada en el control de la contractilidad cardíaca.
Dos estudios clínicos fueron diseñados específicamente para evaluar la ventana de tiempo después de la administración durante la cual el sildenafil puede producir una erección en respuesta a la estimulación sexual. En un estudio de pletismografía peneana (RigiScan) de pacientes en ayunas, el tiempo medio de aparición para los que obtuvieron la erección de un 60% de rigidez (suficiente para el coito) fue de 25 minutos (rango 12-37 minutos) con sildenafil. En un estudio separado de RigiScan, el sildenafil todavía fue capaz de producir una erección en respuesta a la estimulación sexual 4-5 horas después de la dosis.
El sildenafil causa una disminución leve y transitoria de la presión arterial que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. La disminución máxima media de la presión arterial sistólica en posición supina después de la dosificación de 100 mg por vía oral de sildenafil fue de 8,4 mmHg. El cambio correspondiente en la presión arterial diastólica en posición supina fue de 5,5 mmHg. Estas disminuciones en la presión arterial son consistentes con los efectos vasodilatadores del sildenafil, probablemente debido al aumento de los niveles de GMPc en el músculo liso vascular. Dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.
En un estudio de los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de sildenafil en 14 pacientes con enfermedad arterial coronaria severa (CAD) (>70% de estenosis de al menos una arteria coronaria), las presiones media sistólica y diastólica en reposo disminuyeron en un 7 % y 6% respectivamente, en comparación con las condiciones iniciales. La presión arterial sistólica pulmonar media disminuyó en un 9%. El sildenafil no mostró ningún efecto sobre el gasto cardíaco, y no alteró el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias con estenosis.
No se han demostrado diferencias clínicas relevantes en el tiempo hasta la aparición de angina limitante para el sildenafil en comparación con placebo en un

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

estudio de prueba de esfuerzo doble ciego, controlado con placebo en 144 pacientes con disfunción eréctil y angina crónica estable, que estaban tomando medicamentos anti-anginosos con frecuencia regular (excepto nitratos).
Se detectaron diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul/verde) en algunos sujetos que utilizaron la prueba de 100 tonalidades de Farnsworth-Munsell 1 hora después de una dosis de 100 mg, sin ningún efecto evidente 2 horas después de la dosis. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina. El sildenafil no tiene ningún efecto sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un estudio de tamaño pequeño controlado por placebo de pacientes con degeneración macular temprana documentada asociada con la edad (n = 9), sildenafil (dosis única, 100 mg) no demostró cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, cuadrícula de Amsler, discriminación de los colores estimulados por la luces del tránsito, perímetro de Humphrey y fotoestrés).
No hubo ningún efecto sobre la motilidad o la morfología del esperma después de una dosis única de 100 mg por vía oral de sildenafil en voluntarios sanos.

Información adicional sobre ensayos clínicos

En los ensayos clínicos el sildenafil se administró a más de 8000 pacientes de 19 a 87años de edad. Estuvieron representados los siguientes grupos de pacientes: ancianos (19,9%), los pacientes con hipertensión arterial (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), enfermedad isquémica cardíaca (5,8%), hiperlipidemia (19,8%), lesiones de la médula espinal (0,6%), depresión (5,2%), resección transuretral de próstata (3,7%), prostatectomía radical (3,3%). Los siguientes grupos no estuvieron bien representados o fueron excluidos de los ensayos clínicos: pacientes con cirugía de pelvis, pacientes sometidos a radioterapia, pacientes con disfunción renal o hepática severa y pacientes con ciertas condiciones cardiovasculares (ver Contraindicaciones).
En estudios de dosis fija, la proporción de pacientes que informaron que el tratamiento mejoró sus erecciones fue del 62% (25 mg), el 74% (50 mg) y 82% (100 mg) comparado con el 25% con placebo. En ensayos clínicos controlados, la tasa de interrupción debida a sildenafil fue baja y similar a placebo.
A través de todos los ensayos, la proporción de pacientes que informaron mejoría con sildenafil fueron como sigue: disfunción eréctil psicógena (84%), disfunción eréctil mixta (77%), disfunción eréctil orgánica (68%), ancianos (67%), diabetes mellitus (59 %), cardiopatía isquémica (69%), hipertensión (68%), resección transuretral de próstata (61%), prostatectomía radical (43%), lesiones de la médula espinal (83%), depresión (75%). La seguridad y eficacia de sildenafil se mantuvo en estudios a largo plazo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El sildenafil se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan entre 30 y 120 minutos (mediana 60 minutos) de la dosificación oral en ayunas. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41% (rango 25-63%). Tras la administración oral de sildenafil el AUC y $C_{máx}$ aumentan en proporción con la dosis a lo largo del rango de dosis recomendado (25 – 100 mg).
Cuando el sildenafil se toma con alimentos, la tasa de absorción disminuye con un retraso medio del $T_{máx}$ de 60 minutos y una reducción media de $C_{máx}$ del 29%.

Distribución

El volumen de distribución medio del estado estacionario (V_d) para el sildenafil es de 105 l, indicando distribución en los tejidos. Después de una dosis oral única de

FARM. NELIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica / Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

100 mg, la concentración media plasmática máxima total de sildenafil es de aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Dado que el sildenafil (y su metabolito principal circulante N-desmetil) está unido a las proteínas plasmáticas en un 96%, esto da como resultado una concentración media plasmática máxima libre de sildenafil de 18 ng/ml (38 nM). La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de fármaco.
En voluntarios sanos que recibieron sildenafil (dosis única de 100 mg), menos del 0,0002% (promedio 188 ng) de la dosis administrada estuvo presente en el eyaculado 90 minutos después de la dosificación.
Metabolismo
El sildenafil se elimina predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía menor). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad de fosfodiesterasa similar a sildenafil y una potencia *in vitro* para PDE5 aproximadamente del 50% del fármaco original. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son aproximadamente el 40% de las observadas para sildenafil. El metabolito N-desmetil se metaboliza posteriormente, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas.
Eliminación
El clearance corporal total de sildenafil es de 41 l/h con una fase terminal resultante en una vida media de 3-5 h. Después de la administración oral o intravenosa, sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente en las heces (aproximadamente el 80% de la dosis administrada por vía oral) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis administrada por vía oral).
Farmacocinética en grupos especiales de pacientes
Ancianos
Voluntarios sanos ancianos (65 años o más) tuvieron una reducción del clearance de sildenafil, dando como resultado concentraciones plasmáticas aproximadamente un 90% más altas de sildenafil y del metabolito activo N-desmetil en comparación con los observados en voluntarios sanos más jóvenes (18-45 años). Debido a diferencias en la unión a proteínas plasmáticas relacionadas con la edad, el aumento correspondiente en la concentración plasmática de sildenafil libre fue de aproximadamente 40%.
Insuficiencia renal
En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina = 30-80 ml/min), la farmacocinética del sildenafil no se alteró después de recibir una dosis oral única de 50 mg. Los valores de AUC y $C_{máx}$ del metabolito N-desmetil aumentaron 126% y 73% respectivamente, en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Sin embargo, debido a la alta variabilidad interindividual, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En voluntarios con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min), el clearance de sildenafil se redujo, dando como resultado aumentos medios del AUC y $C_{máx}$ de 100% y 88% respectivamente en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de AUC y $C_{máx}$ del N-desmetil metabolito aumentaron significativamente, 79% y 200% respectivamente.
Insuficiencia hepática
En voluntarios con cirrosis hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B) el clearance del sildenafil se redujo, resultando en aumentos de la AUC (84%) y $C_{máx}$ (47%) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

hepática. No se ha estudiado la farmacocinética del sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Datos pre-clínicos de seguridad

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral.

Uso en adultos

La dosis recomendada es de 50 mg tomados según necesidad, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. Sobre la base de la eficacia y la tolerancia, la dosis puede aumentarse a 100 mg o disminuirse a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg. La frecuencia máxima recomendada es una vez al día. Si se toma **NITRO®** con alimentos, el inicio de la actividad puede retrasarse en comparación con el estado de ayuno (ver Características Farmacológicas).

Uso en ancianos

No son necesarios Ajustes de dosificación en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Las dosis recomendadas descritas en "Uso en adultos" son aplicables a pacientes con insuficiencia leve a moderada (clearance de creatinina = 30-80 ml/min).

Dado que el clearance del sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) se recomienda una dosis de 25 mg. Sobre la base de eficacia y tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 50 mg y 100 mg.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Como el clearance del sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis, por ejemplo) se recomienda una dosis de 25 mg. Sobre la base de eficacia y tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 50 mg y 100 mg.

Uso en niños y adolescentes

NITRO® no está indicado en personas menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes que toman otros medicamentos

Con la excepción de ritonavir para el que la administración concomitante de sildenafil no se aconseja (ver Advertencias y Precauciones), debe considerarse una dosis inicial de 25 mg en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4 (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Con el fin de minimizar la posibilidad de aparición de hipotensión postural, los pacientes deben estar estables con la terapia con alfa-bloqueantes antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Además, debe considerarse el inicio del tratamiento con sildenafil a una dosis de 25 mg (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Consistente con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/guanosina monofosfato cíclico (GMPc) (ver Características Farmacológicas), el sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y por lo tanto, su administración concomitante con dadores de óxido nítrico (tales como nitrito de amilo) o nitratos en cualquier forma está contraindicada.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

No se ha establecido el intervalo de seguridad para la administración de nitratos en caso de necesidad luego de la ingesta de sildenafil.
No deben utilizarse fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, en hombres para quienes la actividad sexual es desaconsejable (por ejemplo, pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, como angina de pecho inestable o insuficiencia cardíaca grave).
NITRO® está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo debido a la neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NOIA-NA), independientemente de que este episodio estuviera en relación o no con la exposición previa a un inhibidor de PDE5 (ver Advertencias y Precauciones).
Se recomienda especial precaución en los siguientes casos: edad mayor de 65 años, insuficiencia renal severa (clearence de creatinina <30 ml/min), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconal, itraconazol) pues el perfil farmacocinético y los niveles plasmáticos de sildenafil hallados en tales pacientes han sido 3 a 8 veces mayores que en los voluntarios sanos a las 24 horas de la administración de la dosis.
La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los siguientes sub-grupos de pacientes y por lo tanto, su uso está contraindicado: insuficiencia hepática severa hipotensión (presión arterial <90/50 mm Hg); antecedente reciente de accidente cerebro-vascular, infarto de miocardio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Debe elaborarse una historia clínica y realizar un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las causas subyacentes posibles, antes de considerar el tratamiento farmacológico.
El sildenafil no debe ser empleado en pacientes en los caules no es recomendable la actividad sexual por presentar enfermedad cardiovascular subyascente.
Antes de iniciar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, los médicos deben considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras, dando como resultado una disminución leve y transitoria de la presión arterial (ver Características Farmacológicas). Este efecto de escasas consecuencias en la mayoría de los pacientes en condiciones normales puede afectar adversamente a pacientes con enfermedad cardiovascular más aún si la vasodilatación provocada se combina con actividad sexual. Antes de prescribir sildenafil, los médicos deben considerar cuidadosamente si sus pacientes con ciertas patologías subyacentes podrían verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual. Los pacientes con susceptibilidad aumentada a vasodilatadores incluyen aquellos con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o aquellos con el raro síndrome de atrofia sistémica múltiple que se manifiesta como deterioro severo del control autonómico de la presión arterial.
El sildenafil potencia el efecto hipotensor de los nitratos (ver Contraindicaciones).
Se han reportado eventos cardiovasculares serios post-comercialización, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebro-vascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión, en asociación temporal con el uso de sildenafil. La mayoría, pero no todos, de estos pacientes tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Se ha notificado que muchos eventos se producen durante

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

o poco después de la relación sexual y se informó que unos pocos se producen poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con estos factores o con otros factores.
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, deber serio con extrema precaución:
a) pacientes que hayan sufrido arritmia severa en los últimos 6 meses.
b) pacientes con hipertensión arterial >170/100.
c) pacientes con historia de insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaría causal de angina inestable. Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo sildenafil, deben utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que puedan predisponer al priapismo (tales como la anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).La seguridad y eficacia de la asociación de sildenafil con otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Por lo tanto no se recomienda el uso de tales combinaciones.
Raramente se han informado erecciones prolongadas de más de cuatro horas de duración y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración) 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.
Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil, tadalafil o vardenafil (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 - PDE 5) se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice excavación / disco ("disco apretado", en el fondo de ojo), edad por encima de los 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y la NOIA-NA.
El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos mientras están tomando inhibidores PDE5 (incluyendo sildenafil, tadalafil o vardenafil, según corresponda), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista. No se recomienda la administración concomitante de sildenafil con ritonavir (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Se recomienda precaución cuando se administra sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante, dado que la coadministración puede producir hipotensión sintomática en algunos individuos susceptibles de padecerla (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Esto es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de sildenafil. Con el fin de minimizar la posibilidad de desarrollar hipotensión postural, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes antes de iniciar el tratamiento con sildenafil. Debe considerarse el inicio de sildenafil en dosis de 25 mg (ver Posología y Modo de administración). Además, los médicos deben aconsejar a los pacientes qué hacer en caso de síntomas de hipotensión postural.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio *in vitro*. No hay información 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 una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo.
La seguridad de sildenafil no ha sido estudiada en los pacientes con trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos como retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) y por lo tanto, su uso está contraindicado.
NITRO® contiene lactosa, no debe ser administrado a hombres con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal-absorción de glucosa-galactosa.
NITRO® comprimidos recubiertos contiene Eritrosina como colorante.
NITRO® comprimidos masticables contiene Aspartamo (fenilalanina), no está indicado para pacientes con fenilcetonuria.
NITRO® no está indicado para su uso en las mujeres.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Efectos de otros fármacos sobre sildenafil

Estudios *in vitro*:

El metabolismo de sildenafil está mediado principalmente por las isoformas (CYP) 3A4 (vía principal) y 2C9 (en menor medida) del citocromo P450. Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el clearance de sildenafil.

Estudios *in vivo*:

El análisis farmacocinético poblacional de datos de ensayos clínicos, indicó una reducción en el clearance de sildenafil cuando se administró conjuntamente con inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos en estos pacientes, cuando se administra sildenafil concomitantemente con inhibidores del CYP3A4, debe considerarse la dosis inicial de 25 mg.
La co-administración del inhibidor de la proteasa de VIH ritonavir, que es un inhibidor altamente potente del citocromo P450, en estado estacionario (500 mg dos veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces) en la $C_{máx}$ de sildenafil y un 1000 % (11 veces) de aumento de la AUC plasmática de sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de sildenafil eran todavía de aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con aproximadamente 5 ng/ml cuando sildenafil se administró solo. Esto es consistente con los efectos marcados de ritonavir sobre una amplia gama de sustratos de P450. El sildenafil no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos no se recomienda la co-administración de sildenafil con ritonavir (ver Advertencias y Precauciones) y en todo caso, la dosis máxima de sildenafil no debe superar en ningún caso 25 mg en 48 horas.
La administración conjunta del inhibidor de la proteasa de VIH saquinavir, un inhibidor de CYP3A4, en estado estacionario (1200 mg tres veces al día), con sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la $C_{máx}$ de sildenafil y un aumento del 210% en el AUC de sildenafil. El sildenafil no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir (ver Posología y modo de administración). Se espera que inhibidores más potentes de CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol tengan efectos mayores.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces al día durante 5 días), hubo un aumento del 182% en la exposición sistémica de sildenafil (AUC). En varones sanos voluntarios, no hubo evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, $C_{máx}$, $T_{máx}$, la constante de tasa de eliminación, o la consiguiente vida media de sildenafil o de su metabolito principal en circulación. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, provocó un aumento del 56% en la concentración plasmática de sildenafil cuando se administró conjuntamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.
El jugo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo de CYP3A4 de la pared intestinal y puede provocar incrementos pequeños en los niveles plasmáticos de sildenafil.
Dosis únicas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad del sildenafil.
Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción para todos los medicamentos, los análisis farmacocinéticos poblacionales no mostraron ningún efecto de la medicación concomitante sobre la farmacocinética de sildenafil cuando se agruparon como inhibidores de CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores de 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 convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo de CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).
El nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido al componente nitrato, tiene el potencial de una interacción seria con el sildenafil.

Efectos de sildenafil sobre otros productos medicinales

Estudios *in vitro*:

El sildenafil es un inhibidor débil de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (IC_{50}> 150 μM). Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas máximas de sildenafil de aproximadamente 1 μM después de las dosis recomendadas, es improbable que el sildenafil altere el clearance de sustratos de estas isoenzimas.
No hay datos sobre la interacción del sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa tales como la teofilina o el dipiridamol.

Estudios *in vivo*:

Consistente con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/cGMP (ver Características Farmacológicas), el sildenafil ha demostrado potenciar los efectos hipotensores de nitratos y por lo tanto, su administración concomitante con los dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma está contraindicada (ver Contraindicaciones).
La administración concomitante de sildenafil a pacientes con tratamiento alfa-bloqueante puede conducir a hipotensión sintomática en unos pocos individuos susceptibles de padecerla. Esto es más probable que ocurra dentro de las 4 horas después de la dosis de sildenafil (ver Posología y Advertencias y Precauciones).
En tres estudios específicos de interacción fármaco-fármaco, el alfa-bloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) fueron administrados simultáneamente a pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) estabilizados con terapia de doxazosina. En estas poblaciones de estudio, se observaron reducciones adicionales medias de la presión arterial en posición

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, y 8/4 mmHg, y reducciones adicionales medias de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, y 4/5 mmHg, respectivamente. Cuando sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en tratamiento con doxazosina, hubo reportes poco frecuentes de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática. Estos informes incluyeron mareos y aturdimiento, pero no síncope.
No han observado interacciones significativas cuando sildenafil (50 mg) se administró conjuntamente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), los cuales son metabolizados por el CYP2C9.
El sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado causado por el ácido acetil salicílico (150 mg).
El sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos, con concentraciones medias máximas de alcohol en sangre de 80 mg/dl.
El agrupamiento de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, medicamentos anti-hipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, antagonistas del calcio y bloqueadores alfa-adrenérgicos, no mostró diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes que toman sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo.
En un estudio de interacción específico, cuando sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipina en pacientes hipertensos, se observó una reducción adicional de la presión arterial sistólica en posición supina de 8 mmHg. La correspondiente reducción adicional de la presión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de presión sanguínea fueron de una magnitud similar a las observadas cuando se administró sildenafil solo en voluntarios sanos (ver Características Farmacológicas).
El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética en estado estacionario de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del CYP3A4.

Embarazo y Lactancia

NITRO® no está indicado para uso en mujeres.
No se encontraron efectos adversos relevantes en los estudios de reproducción en ratas y conejos tras la administración oral de sildenafil.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Dado que fueron reportados mareos y trastornos visuales en estudios clínicos con sildenafil, los pacientes deben ser advertidos de cómo reaccionan al **NITRO®**, antes de conducir o manejar maquinaria.

REACCCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de sildenafil se basa en 8.691 pacientes que recibieron el régimen de dosificación recomendado en 67 estudios clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en estudios clínicos entre los pacientes tratados con sildenafil fueron dolor de cabeza, rubor facial, dispepsia, trastornos visuales, congestión nasal, mareos, y distorsión visual de los colores.
Las reacciones adversas de la vigilancia post-comercialización se han recogido cubriendo un período estimado de> 9 años. Debido a que no todas las reacciones adversas se reportan al Titular de la Autorización de Comercialización e incluyen

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

en la base de datos de seguridad, las frecuencias de estas reacciones no se pueden determinar con fiabilidad.
En la tabla a continuación se muestran todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que se produjeron en los ensayos clínicos con una incidencia mayor que con placebo por clase de sistemas de órganos y frecuencia (muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10000 a <1/1000).
Además, la frecuencia de reacciones adversas clínicamente importantes notificadas de la experiencia post-comercialización, se incluye como desconocida.
Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas informadas se presentan en orden de gravedad decreciente.
Tabla 1: *Reacciones adversas clínicamente importantes reportadas con una incidencia mayor que placebo en estudios clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a través de la vigilancia post-comercialización*

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmune	
Rara	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Dolor de cabeza
Frecuente	Mareo
Poco frecuente	Somnolencia, hipoestesia
Rara	Accidente cerebro-vascular, Síncope
Desconocida	Ataque isquémico transitorio, convulsiones, recurrencia de la crisis convulsiva
Trastornos oculares	
Frecuente	Trastornos visuales, Distorsión visual de los colores
Poco frecuente	Trastornos de la conjuntiva, Trastornos oculares, Trastornos del lagrimeo, Otros trastornos oculares.
Desconocida	Neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NOIA-NA), Oclusión vascular retiniana, Defectos del campo visual.
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuente	Vértigo, Tinnitus
Rara	Sordera*
Trastornos vasculares	
Frecuente	Rubefacción
Rara	Hipertensión, hipotensión
Trastornos cardíacos	
Poco frecuente	Palpitaciones, taquicardia
Rara	Infarto de miocardio, Fibrilación auricular

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.

Desconocida	Arritmia ventricular, angina inestable, muerte cardiaca súbita
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente	Congestión nasal
Rara	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Dispepsia
Poco frecuente	Vómitos, náuseas, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente	Erupciones cutáneas
Desconocida	Síndrome de Steven Johnson (SJS), Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	
Poco frecuente	Mialgia
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Desconocida	Priapismo, erección prolongada
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Poco frecuente	Dolor en el pecho, Fatiga
Análisis complementarios	
Poco frecuente	Aumento de la frecuencia cardíaca

*Trastornos del oído: sordera súbita. Se ha informado de disminución o pérdida repentina de la audición en un pequeño número de casos post-comercialización y de ensayos clínicos con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo sildenafil.

SOBREDOSIS

En estudios de dosis única realizados en voluntarios con dosis de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la tasa de incidencia y gravedad aumentaron. Dosis de 200 mg no dieron como resultado una eficacia mayor, pero se incrementó la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubor, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

En casos de sobredosis, deben adoptarse medidas de apoyo cuando sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere el clearance dado que sildenafil se une intensamente a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.

PRESENTACIONES
NITRO® comprimidos recubiertos: Envases conteniendo: 3, 5, 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.
NITRO® comprimidos masticables: Envases conteniendo: 1, 2, 5, 10, 20 y 30 comprimidos masticables.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 47.233

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Buenos Aires.
AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.

Fecha de revisión: Diciembre 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 01/07/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/1474/SPC

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155