DISPOSICIÓN Nº 1924

BUENOS AIRES, 27 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000975-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VIAGRA / SILDENAFIL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SILDENAFIL CITRATO EQUIVALENTE A SILDENAFIL 50,000 mg, aprobada por Certificado Nº 47.001.

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.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación 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 MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIAGRA / SILDENAFIL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SILDENAFIL CITRATO EQUIVALENTE A SILDENAFIL 50,000 mg, aprobada por Certificado Nº 47.001 y Disposición Nº 2396/98, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 68 a 127.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2396/98 los prospectos autorizados por las fojas 68 a 87, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 47.001 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000975-14-9

DISPOSICIÓN Nº 1924

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....1.9.2.4.. a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.001 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIAGRA / SILDENAFIL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SILDENAFIL CITRATO EQUIVALENTE A SILDENAFIL 50,000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2396/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002823-98-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4741/08.-	Prospectos de fs. 68 a 127, corresponde desglosar de fs. 68 a 87.-

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 la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.001

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 27 MAR 2014,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000975-14-9

DISPOSICIÓN Nº 1924

Js

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

PROYECTO DE PROSPECTO

VIAGRA
SILDENAFIL
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Brasileña

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:	50 mg
Sildenafil citrato equivalente a sildenafil	50,000 mg
Celulosa microcristalina	156,581 mg
Fosfato de calcio dibásico (anhidro)	52,194 mg
Croscarmelosa sódica	15,000 mg
Estearato de magnesio	6,000 mg
Opadry azul (OY-LS-20921)	7,500 mg
Opadry claro (YS-2-19114-A)	2,250 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

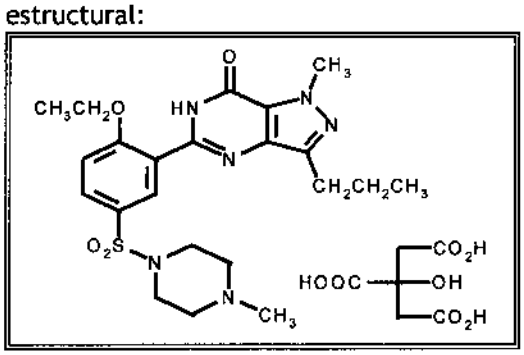
Terapia oral para la disfunción eréctil.

INDICACIONES

VIAGRA está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES

VIAGRA, un tratamiento oral para la disfunción eréctil, es la sal citratada de sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) específica del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). El citrato de sildenafil se denomina químicamente citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, y presenta la siguiente fórmula estructural:



El citrato de sildenafil es un polvo cristalino blanco a blancuzco, con una solubilidad de 3,5 mg/ml en agua y un peso molecular de 666,7. VIAGRA (citrato de sildenafil) está formulado a manera de comprimidos recubiertos de forma romboidal redondeada y color azul, equivalentes a 25 mg, 50 mg y 100 mg de sildenafil, para administración por vía oral.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El mecanismo fisiológico de la erección peneana implica la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO activa entonces la enzima guanilatociclasa, lo cual

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 69 MESA DE ENTRADA

conduce a niveles aumentados de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), produciendo la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso, lo que permite el ingreso de sangre. El sildenafil no posee efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano aislado, sino que incrementa el efecto del óxido nítrico (NO) por inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), responsable de la degradación del cGMP en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa la liberación local de NO, la inhibición de la PDE5 por el sildenafil produce niveles aumentados de cGMP en el cuerpo cavernoso, lo que da lugar a la relajación del músculo liso y al ingreso de sangre en el cuerpo cavernoso. En las dosis recomendadas, el sildenafil no presenta efecto en ausencia de estimulación sexual.
Los estudios *in vitro* han demostrado que el sildenafil es selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces respecto de la PDE6, > 80 veces respecto de la PDE1, > 700 veces respecto de la PDE2, la PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11). La selectividad aproximadamente 4.000 veces mayor respecto de la PDE5 versus la PDE3 es importante puesto que la PDE3 está involucrada en el control de la contractilidad cardíaca. El sildenafil sólo es alrededor de 10 veces más potente respecto de la PDE5 que respecto de la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y está involucrada en la vía de la fototransducción. Se cree que esta menor selectividad es la base de anomalías relacionadas con la visión de los colores, que se observa con dosis o niveles plasmáticos más altos (ver Farmacodinamia).
Además de encontrarse en el músculo liso del cuerpo cavernoso humano, PDE5 también se encuentra en concentraciones bajas en otros tejidos como plaquetas, músculo liso vascular y visceral y músculo esquelético. La inhibición de PDE5 por sildenafil en estos tejidos podría ser el fundamento de la actividad antiagregante aumentada de las plaquetas, causada por el óxido nítrico, observada *in vitro*, inhibición de la formación del trombo por las plaquetas *in vivo* y dilatación arterio-venosa *in vivo*.

Farmacocinética y metabolismo
VIAGRA es rápidamente absorbido a continuación de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta media de 41% (rango de 25 a 63%). En el rango de dosis recomendado, su farmacocinética es proporcional a la dosis. Se elimina predominantemente por metabolización hepática (sobre todo mediante el citocromo P450 3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares a la droga madre, el sildenafil. El uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol) así como el inhibidor inespecífico de CYP, cimetidina, está asociado con niveles plasmáticos aumentados de sildenafil (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Tanto el sildenafil como el metabolito presentan vidas medias terminales de alrededor de 4 horas.
Las concentraciones plasmáticas medias de sildenafil determinadas luego de la administración de una dosis oral única de 100 mg a voluntarios sanos de sexo masculino se muestra en la figura siguiente:

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

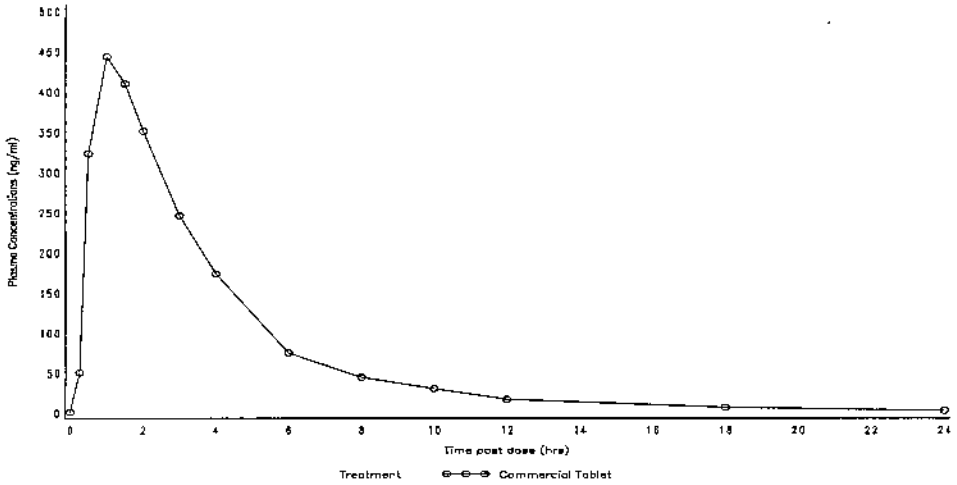


Figura 1: Concentraciones Plasmáticas Medias de Sildenafil en Voluntarios Sanos de Sexo Masculino

Absorción y distribución: VIAGRA es absorbido rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan en el término de 30 a 120 minutos (mediana: 60 minutos) de la administración oral en ayunas. Cuando VIAGRA se ingiere junto con una comida rica en grasas, el índice de absorción se reduce, con un retraso medio de T_{max} de 60 minutos y una reducción media de C_{max} del 29%. Sin embargo, la absorción no fue afectada significativamente (AUC reducida en un 11%).
El volumen de distribución medio en estado estable (Vss) del sildenafil es de 105 litros, lo cual indica distribución en los tejidos. El sildenafil y su principal metabolito circulante, N-desmetilado, se hallan unidos a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de la droga.
De acuerdo con las mediciones de sildenafil en semen de voluntarios sanos 90 minutos después de su administración, puede aparecer en el semen de los pacientes menos del 0,001% de la dosis administrada.

Metabolismo y excreción: El sildenafil es excretado predominantemente mediante las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía accesoria). El principal metabolito circulante es resultado de la N-desmetilación del sildenafil, y es metabolizado a su vez. Este metabolito posee un perfil de selectividad por las PDE similar al del sildenafil y una potencia *in vitro* respecto de la PDE5 aproximadamente equivalente al 50% de la correspondiente a la droga madre. Las concentraciones plasmáticas de este metabolito son de alrededor del 40% de las observadas respecto del sildenafil, de modo que el metabolito es responsable de aproximadamente el 20% de los efectos farmacológicos del sildenafil.
A continuación de la administración por vías oral o intravenosa, el sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente por vía fecal (aproximadamente un 80% de la dosis oral administrada) y, en menor extensión, por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis oral administrada). Empleando un enfoque farmacocinético poblacional se observaron valores similares de los parámetros farmacocinéticos en voluntarios normales y en la población de pacientes.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Geriatría: Los voluntarios gerontes sanos (65 años de edad o más) presentaron una depuración reducida del sildenafil, siendo las concentraciones plasmáticas de sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo, un 90% mayores que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años de edad).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

La concentración de sildenafil libre en plasma fue aproximadamente el 40% mayor, debido al efecto que la edad ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.
Insuficiencia renal: En voluntarios con deterioro renal leve (CLcr = 50 - 80 ml/min) y moderado (CLcr = 30 - 49 ml/min), la farmacocinética de una dosis oral única de VIAGRA (50 mg) no se modificó. En voluntarios con deterioro renal severo (CLcr = < 30 ml/min), la depuración del sildenafil se redujo, siendo aproximadamente el doble de la AUC y la C_{max}, en comparación con voluntarios equiparados por edad sin deterioro renal. Además, los valores de la AUC y C_{max} para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200% y 79%, respectivamente en los pacientes con deterioro renal severo comparado con los pacientes con sin deterioro renal.
Insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis hepática (Child - Pugh A y B), la depuración del sildenafil resultó reducida, dando lugar a aumentos de la AUC (84%) y la C_{max} (47%) en comparación con voluntarios equiparados por edad sin alteración hepática.
Por lo tanto, a edad mayor de 65 años, el deterioro hepático y el deterioro renal severo están asociados con niveles plasmáticos aumentados de sildenafil. En estos pacientes debe considerarse una dosis oral inicial de 25 mg (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).
La farmacocinética de sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child - Pugh clase C) no ha sido estudiada.

Farmacodinamia
Efectos de VIAGRA sobre la respuesta eréctil: En ocho estudios cruzados a doble ciego controlados con placebo de pacientes con disfunción eréctil orgánica o psicógena, la estimulación sexual condujo a mejores erecciones después de la administración de VIAGRA en comparación con la de placebo, según se evaluó mediante una determinación objetiva de la dureza y duración de las erecciones (RigiScan®). La mayor parte de los estudios evaluó la eficacia de VIAGRA aproximadamente 60 minutos postdosis. La respuesta eréctil, evaluada mediante RigiScan®, aumentó por lo general junto con el incremento de la dosis de sildenafil y la concentración en plasma. En un estudio se examinó el curso temporal del efecto, demostrándose una duración de éste de hasta 4 horas, pero con una respuesta disminuida comparada con la obtenida a las 2 horas.
Efectos de VIAGRA sobre la Presión Sanguínea: Dosis orales únicas de sildenafil (100 mg) administradas a voluntarios sanos produjeron descensos en la presión sanguínea supina (descenso promedio máximo en la presión sanguínea sistólica/diastólica de 8,3/5,3 mmHg). El descenso de la presión sanguínea fue más evidente una a dos horas luego de la dosis, aproximadamente, y no fue diferente del placebo a las ocho horas. Efectos similares sobre la presión sanguínea se observaron con 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA. Por lo tanto, los efectos no están relacionados con la dosis o los niveles plasmáticos comprendidos dentro de este rango de posología. Efectos más marcados fueron registrados en los pacientes que concomitantemente recibieron nitratos (ver CONTRAINDICACIONES).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

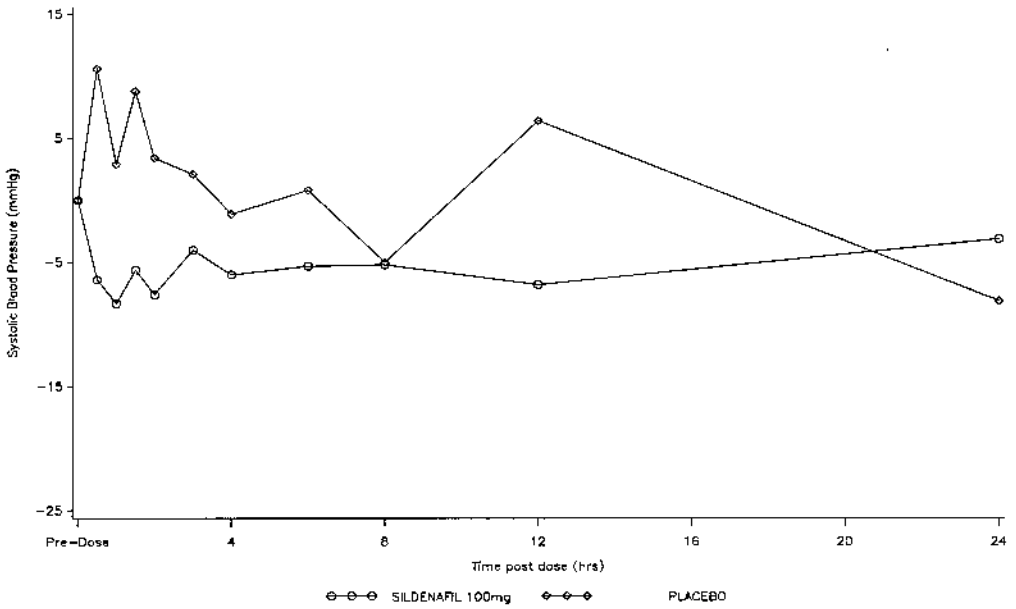


Figura 2: Cambio Medio en Presión Sanguínea Sistólica Sentado, en Voluntarios Sanos.

Efectos de VIAGRA sobre los Parámetros Cardíacos: Dosis orales únicas de sildenafil de hasta 100 mg no causaron cambios clínicamente relevantes en los ECGs de voluntarios normales de sexo masculino.
Los estudios han permitido obtener datos relevantes acerca de los efectos de VIAGRA sobre el volumen minuto cardíaco. En un estudio piloto abierto, no controlado, ocho pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable fueron sometidos a cateterismo con Swan-Ganz. Una dosis total de 40 mg de sildenafil fue administrada mediante cuatro infusiones intravenosas.
Los resultados de este estudio piloto se muestran en la Tabla 1; las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas de reposo disminuyeron 7% y 10% comparadas con la basal en estos pacientes. Los valores medios de reposo de la presión atrial derecha, presión de arteria pulmonar, presión de cierre de la arteria pulmonar y volumen minuto disminuyeron 28%, 28%, 20% y 7% respectivamente. Aunque esta dosis total dio lugar a concentraciones plasmáticas de sildenafil aproximadamente 2 a 5 veces mayores que las concentraciones plasmáticas máximas medias luego de una dosis oral única de 100 mg en voluntarios sanos de sexo masculino, la respuesta hemodinámica al ejercicio fue preservada en estos pacientes.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

TABLA 1. DATOS HEMODINAMICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA ESTABLE LUEGO DE LA ADMINISTRACION IV DE 40 MG DE SILDENAFIL

Media ± SD	En reposo				Luego de 4 minutos de ejercicio			
	n	Control (B2)	n	Sildenafil (D1)	n	Control	n	Sildenafil
Presión de cierre de A Pulmonar (mmHg)	8	8,1 ± 5,1	8	6,5 ± 4,3	8	36,0 ± 13,7	8	27,8 ± 15,3
PAP media (mmHg)	8	16,7 ± 4	8	12,1 ± 3,9	8	39,4 ± 12,9	8	31,7 ± 13,2
Presión auricular derecha media (mmHg)	7	5,7 ± 3,7	8	4,1 ± 3,7	-	-	-	-
PA Sistólica (mmHg)	8	150,4 ± 12,4	8	140,6 ± 16,5	8	199,5 ± 37,4	8	187,8 ± 30,0
PA Diastólica (mmHg)	8	73,6 ± 7,8	8	65,9 ± 10	8	84,6 ± 9,7	8	79,5 ± 9,4
Volumen minuto (L/min)	8	5,6 ± 0,9	8	5,2 ± 1,1	8	11,5 ± 2,4	8	10,2 ± 3,5
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	8	67 ± 11,1	8	66,9 ± 12	8	101,9 ± 11,6	8	99,0 ± 20,4

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, 144 pacientes con disfunción eréctil y angina crónica estable limitada por el ejercicio, que no recibían nitratos orales crónicamente, fueron seleccionados al azar para administrarles una dosis única de placebo o 100 mg de VIAGRA, una hora antes de las pruebas de ejercicio. El punto primario final fue el tiempo hasta la aparición de angina limitante en el grupo evaluado. Los tiempos promedio (ajustados según el basal) para que se produjera la aparición de la angina limitante fueron de 423,6 y 403,7 segundos para el sildenafil (n=70) y para el placebo, respectivamente. Estos resultados demostraron que el efecto de VIAGRA en el punto final primario fue estadísticamente no inferior al del placebo.

Efectos de VIAGRA sobre la Visión: A dosis orales únicas de 100 mg y 200 mg, se detectó, utilizando la prueba de Farnsworth-Munsell de 100 tonos, deterioro transitorio relacionado con la dosis de la discriminación del color (azul/verde), con efectos máximos cerca del tiempo de niveles plasmáticos máximos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de PDE6, que está involucrada en fototransducción en la retina. Una evaluación de la función visual a dosis de hasta el doble de la dosis máxima recomendada mostró que VIAGRA no afectaba la agudeza visual, la presión intraocular, o la pupilometría.

Estudios clínicos

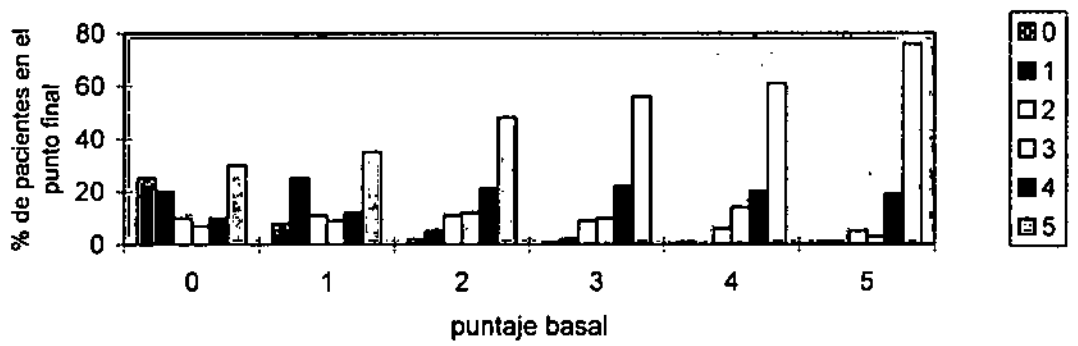
En estudios clínicos se evaluó VIAGRA respecto de su efecto sobre la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para involucrarse en la actividad sexual y, en muchos casos, específicamente sobre la capacidad de lograr y mantener una erección suficiente como para obtener una actividad sexual satisfactoria. VIAGRA fue evaluado, principalmente en dosis de 25 mg, 50 mg y 100 mg, en 21 estudios aleatorios a doble ciego controlados con placebo de una duración de hasta 6 meses, usando una variedad de diseños experimentales (dosis fija, ajuste de dosis, paralelo, cruzado). VIAGRA se administró a más de 3000 pacientes de 19 a 87 años de edad con DE de variadas etiologías (orgánica, psicógena, mixta), con una duración media de 5 años. En los 21 estudios VIAGRA mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. Los estudios que establecieron beneficio demostraron mejoría en la proporción de relaciones sexuales exitosas comparada con placebo.
La efectividad de VIAGRA fue evaluada en la mayor parte de los estudios mediante diversos instrumentos de examen. La principal medición utilizada en los estudios más importantes consistió en

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

FOLIO 74
MESA DE ENTRADA

un cuestionario de la función sexual (Indice Internacional de la Función Eréctil - IIEF), administrado durante un período de incorporación de 4 semanas libre de tratamiento, en el momento basal, en las visitas de seguimiento y al final del tratamiento domiciliario a doble ciego controlado con placebo. Dos de las preguntas del IIEF sirvieron como puntos finales principales del estudio; se exigieron respuestas categóricas a preguntas acerca de 1) la capacidad de lograr erecciones suficientes para la relación sexual, y 2) el mantenimiento de las erecciones a continuación de la penetración. El paciente respondió ambas preguntas en la visita final, respecto de las últimas 4 semanas del estudio. Las posibles respuestas categóricas a estas preguntas eran 0) no se intentó la relación sexual, 1) nunca o casi nunca, 2) unas pocas veces, 3) a veces, 4) la mayor parte de las veces, y 5) casi siempre o siempre. Como parte del IIEF, también se recolectó información acerca de otros aspectos de la función sexual, incluyendo información respecto de la función eréctil, el orgasmo, el deseo, la satisfacción debida a la relación sexual y la satisfacción sexual global. Asimismo, los pacientes consignaron los datos referidos a la función sexual en un registro diario. Por otra parte, se efectuó a los pacientes una pregunta acerca de la eficacia global y se administró un cuestionario opcional a la pareja.
El efecto sobre uno de los principales puntos finales, el mantenimiento de las erecciones después de la penetración, se muestra en la Figura 3, de acuerdo con los resultados agrupados de 5 estudios de respuesta a dosis fijas de más de 1 mes de duración, mostrando las respuestas de acuerdo con la función basal. Se agruparon los resultados obtenidos con todas las dosis, pero los puntajes reflejaron una mayor mejoría con las dosis de 50 y 100 mg que con la de 25 mg. El patrón de respuestas fue similar en el caso de la otra pregunta principal, a saber, la capacidad de lograr una erección suficiente para la relación sexual. Los estudios de ajuste de dosis, en los cuales la mayor parte de los pacientes recibió 100 mg, mostraron resultados similares. La Figura 3 indica que sin importar los niveles basales de funcionamiento, la función consecutiva de los pacientes tratados con VIAGRA fue mejor que la observada en los pacientes tratados con placebo. Al mismo tiempo, la función bajo tratamiento fue mejor en los pacientes tratados que presentaban menor alteración en el momento basal.

Efecto de VIAGRA sobre el mantenimiento de la erección según el puntaje basal



Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

1924 FOLIO 75 MESA DE ENTRADA

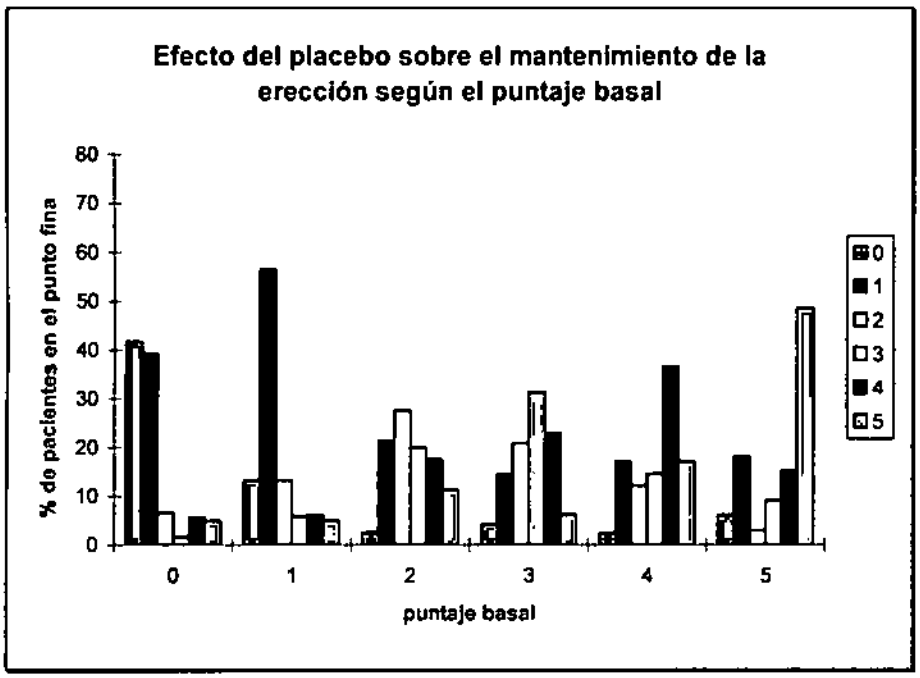
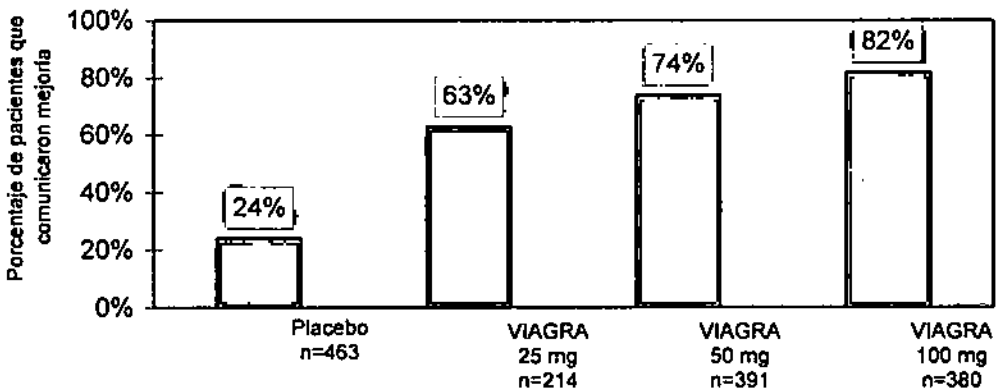


Figura 3. Efecto de VIAGRA y placebo sobre el mantenimiento de la erección, según el puntaje basal

En la Figura 4 se muestra la frecuencia de los pacientes que informan mejoría de las erecciones en su respuesta a una pregunta global, según 4 de los estudios de dosis fijas, paralelos, aleatorios, a doble ciego, controlados con placebo (1797 pacientes), de una duración de 12 a 24 semanas. Estos pacientes presentaban en el momento basal una disfunción eréctil caracterizada por puntajes categoriales medios de 2 (unas pocas veces) respecto de las principales preguntas del IIEF. La disfunción eréctil se atribuyó a etiologías orgánicas (58%; por lo general no especificadas, pero incluyendo diabetes y excluyendo traumatismo de médula espinal), psicógenas (17%) o mixtas (24%). El 63%, el 74% y el 82% de los pacientes a los que se administraron 25 mg, 50 mg y 100 mg de VIAGRA, respectivamente, informaron la mejoría de sus erecciones, en comparación con el 24% de los que recibieron placebo. En los estudios de ajuste de dosis (n = 644) (en los que la mayor parte de los pacientes recibió finalmente 100 mg), los resultados fueron similares.



Grupo de Tratamiento

Tratamiento global P < 0,0001

Figura 4. Porcentaje de pacientes que informaron mejoría en las erecciones.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Los pacientes de los estudios presentaban diversos grados de DE. Un tercio a la mitad de los sujetos de estos estudios informaron relaciones sexuales exitosas, por lo menos una vez durante un período de incorporación de 4 semanas libre de tratamiento.
En muchos de los estudios con diseño tanto de dosis fijas como de ajuste de dosis los pacientes llevaron registros diarios. En dichos estudios, que comprendieron alrededor de 1600 pacientes, los análisis de los diarios de los pacientes no mostraron que VIAGRA ejerciese algún efecto sobre los índices de intento de relación sexual (aproximadamente 2 por semana), pero sí hubo una clara mejoría de la función sexual, relacionada con el tratamiento: los índices de éxito semanal por paciente promediaron 1,3 al recibir 50 a 100 mg de VIAGRA, versus 0,4 bajo placebo; de modo similar, los índices de éxito grupal medio (total de éxitos dividido por total de intentos) fueron de alrededor del 66% con VIAGRA, versus aproximadamente el 20% con placebo.
Durante 3 a 6 meses de tratamiento a doble ciego o en estudios abiertos de mayor duración (1 año), pocos pacientes abandonaron el tratamiento activo por cualquier razón, incluida la falta de efectividad. Al final del estudio a largo plazo, un 88% de los pacientes informó que VIAGRA mejoró sus erecciones.
Los hombres con DE no tratada presentaron puntajes basales relativamente bajos respecto de todos los aspectos de la función sexual (nuevamente mediante el empleo de una escala de 5 puntos) medidos en el IIEF. VIAGRA mejoró los siguientes aspectos de la función sexual: frecuencia, firmeza y mantenimiento de las erecciones; frecuencia de los orgasmos; frecuencia y nivel de deseo; frecuencia, satisfacción y placer con la relación sexual; y satisfacción global por la relación interpersonal.
Un estudio aleatorio a doble ciego de dosis flexibles controlado con placebo incluyó sólo a pacientes con disfunción eréctil atribuida a complicaciones de la diabetes mellitus (n = 268). Tal como en los otros estudios de ajuste de dosis, los pacientes recibieron al comienzo 50 mg, permitiéndoseles aumentar la dosis hasta 100 mg o disminuirla hasta 25 mg de VIAGRA; al final del estudio todos los pacientes, no obstante, se hallaban recibiendo 50 mg o 100 mg. Desde el punto de vista estadístico, hubo mejorías altamente significativas respecto de las dos principales preguntas del IIEF (frecuencia de penetración exitosa durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) con VIAGRA en comparación con placebo. En cuanto a la pregunta referida a la mejoría global, el 57% de los pacientes que recibían VIAGRA informó mejores erecciones, versus 10% bajo placebo. Los datos de los registros diarios indicaron que con VIAGRA fue exitoso el 48% de los intentos de relación sexual, respecto de 12% bajo placebo.
Se efectuó un estudio cruzado, aleatorio, de dosis flexibles, a doble ciego, controlado con placebo (hasta 100 mg) de pacientes con disfunción eréctil debida a traumatismo de médula espinal (n = 178). Los cambios en los puntajes de las dos preguntas de punto final (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) respecto de los valores basales fueron altamente significativos desde el punto de vista estadístico en favor de VIAGRA. Frente a la pregunta de mejoría global, el 83% de los pacientes informó mejoría de las erecciones con VIAGRA, versus el 12% con placebo. Los datos de los registros diarios indicaron que con VIAGRA el 59% de los intentos de relación sexual fue exitoso, en comparación con el 13% bajo placebo.
En todos los estudios, VIAGRA mejoró las erecciones del 43% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical, en comparación con el 15% de los que recibieron placebo.
Los análisis subgrupales de las respuestas a la pregunta acerca de la mejoría global por parte de pacientes de etiología psicógena en 2 estudios de dosis fijas (n total = 179) y 2 estudios de ajuste de dosis (n total = 149) mostraron que el 84% de los pacientes que recibieron VIAGRA informó mejoría de las erecciones, en comparación con el 26% de aquellos a los que se administró placebo. Los cambios en los puntajes de las dos preguntas de punto final (frecuencia de penetraciones exitosas durante la actividad sexual y mantenimiento de la erección después de la penetración) respecto de los valores basales fueron altamente significativos desde el punto de vista estadístico en favor de VIAGRA. En 2 de

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

los estudios (n = 178), los datos de los registros diarios mostraron índices de éxito en la relación sexual lograda por intento en el 70% de los casos bajo VIAGRA y el 29% bajo placebo.
Una revisión de subgrupos poblacionales mostró eficacia independientemente de la severidad basal, la etiología, la raza y la edad. VIAGRA fue efectivo en un amplio rango de pacientes con DE, incluidos aquellos con historia de patología arterial coronaria, hipertensión, otras patologías cardíacas, patología vascular periférica, diabetes mellitus, depresión, bypass arterial coronario (BAC), prostatectomía radical, resección transuretral de próstata (RTUP) y traumatismo de médula espinal, así como en pacientes que recibían antidepresivos/antipsicóticos y antihipertensivos/diuréticos.
El análisis de la base de datos de seguridad mostró que no había diferencia aparente en el perfil de eventos adversos en pacientes que tomaban VIAGRA con o sin medicación antihipertensiva. Este análisis se llevó a cabo retrospectivamente, y no fue capaz de detectar las diferencias especificadas anteriormente en las reacciones adversas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En la mayor parte de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg según necesidad, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, VIAGRA puede ser ingerido en cualquier momento entre 4 y 0,5 horas antes de ella. De acuerdo con su efectividad y tolerancia, la dosis puede ser aumentada hasta una dosis máxima recomendada de 100 mg o reducida a 25 mg. La frecuencia posológica máxima recomendada es de una vez por día.
Los siguientes factores se asocian con niveles plasmáticos aumentados de sildenafil: edad > 65 años (incremento de 40% de la AUC), alteración hepática (por ejemplo cirrosis, 80%), deterioro renal severo (depuración de creatinina < 30 ml/min, 100%) y uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol 200%, saquinavir 210%). Puesto que los niveles plasmáticos más elevados pueden incrementar tanto la eficacia como la incidencia de los fenómenos adversos, debe considerarse en estos pacientes una dosis inicial de 25 mg.
Dada la extensión de la interacción en pacientes que reciben terapia concomitante con ritonavir (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS), se recomienda que no se exceda una dosis única máxima de 25 mg de VIAGRA en un período de 48 horas.
Se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que su administración a pacientes que emplean donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma está contraindicada.
La administración concomitante de una dosis de VIAGRA superior a 25 mg y de un alfa-bloqueante puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Las dosis de 50 o de 100 mg de VIAGRA no deben ingerirse dentro de las 4 horas de administración de un alfa-bloqueante. Una dosis de 25 mg de VIAGRA puede ingerirse en cualquier momento.

CONTRAINDICACIONES

En correspondencia con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA), se demostró que VIAGRA potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que está contraindicada su administración a pacientes que estén usando nitratos orgánicos en cualquier forma, ya sea regular y/o intermitentemente.
Se desconoce cuando es seguro administrar nitratos, de ser necesario, después que los pacientes hayan tomado VIAGRA. Basado en el perfil farmacocinético de una dosis oral única de 100 mg dada a voluntarios sanos de sexo masculino, los niveles plasmáticos de sildenafil a las 24 horas posteriores a su administración son de aproximadamente 2 ng/ml (comparados con niveles plasmáticos máximos de aproximadamente 440 ng/mL) (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética y Metabolismo). En los siguientes pacientes: edad > 65 años, deterioro hepático (por ejemplo, cirrosis), deterioro renal severo (por ejemplo, depuración de creatinina < 30 mL/min), y uso concomitante de inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina), se ha encontrado que los niveles plasmáticos de sildenafil 24 horas después de la administración son 3 a 8 veces mayores que los observados en voluntarios sanos. Aunque

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

los niveles plasmáticos de sildenafil 24 horas después de la administración son mucho menores que a la concentración máxima, no se sabe si es seguro coadministrar nitratos en ese momento.
El uso de VIAGRA está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del comprimido.

ADVERTENCIAS

Existe un potencial de riesgo cardíaco debido a la actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, en general no deben utilizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido VIAGRA, en hombres para los cuales no es recomendable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente.
Durante el seguimiento post-comercialización, se han informado eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión en asociación con el uso temporario de sildenafil para disfunción eréctil. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovasculares pre-existentes. Se ha informado que muchos eventos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de sildenafil sin actividad sexual. Otros se reportaron como ocurridos horas a días después del uso de sildenafil y la actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están directamente relacionados con sildenafil, la actividad sexual, la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, una combinación de estos factores u otros factores.
VIAGRA posee propiedades vasodilatoras sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (descenso máximo medio de 8,4/5,5 mmHg), (ver FARMACOLOGIA CLINICA, Farmacodinamia). Aunque esto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir VIAGRA, los médicos deberían considerar cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardíaca subyacente podrían ser afectados adversamente por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con actividad sexual.
Los pacientes con las siguientes afecciones subyacentes pueden ser especialmente sensibles a las acciones de los vasodilatadores incluyendo el VIAGRA, quienes poseen una obstrucción del flujo ventricular izquierdo (ej.: estenosis aórtica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y quienes poseen un control autonómico de la presión sanguínea seriamente deteriorado.

En raras oportunidades, se ha informado la presencia de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), causa de la disminución de la visión o pérdida de la misma, luego de la comercialización con el uso de todos los inhibidores de PDE5, incluyendo el sildenafil. La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo 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 establecido una relación causal entre el uso de inhibidores de 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 recibiendo inhibidores de PDE5, deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.
No existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de VIAGRA en los grupos enumerados a continuación; si se prescribe, debe hacerse con precaución:
- Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o arritmia con amenaza para la vida dentro de los últimos seis meses;
- Pacientes con hipotensión (TA<90/50) o hipertensión (TA>170/110) en reposo;
- Pacientes con falla cardíaca o enfermedad arterial coronaria que causa angina inestable;
- Pacientes con retinitis pigmentaria (la minoría de estos pacientes presenta trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinales).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Luego de la aprobación para la comercialización de VIAGRA, se han informado infrecuentemente erección prolongada de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración). Si una erección persistiera por más de 4 horas, el paciente debe solicitar inmediata asistencia médica. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida permanente de potencia.
La administración concomitante del inhibidor de la proteasa ritonavir causó un incremento sustancial en las concentraciones séricas del sildenafil (incremento de 11 veces de AUC). Se debe tener precaución al prescribir VIAGRA a pacientes en tratamiento con ritonavir. Existen pocos datos sobre individuos expuestos a niveles sistémicos elevados de sildenafil. En algunos voluntarios sanos expuestos a dosis altas de sildenafil (200-800 mg) se informaron descenso de la presión sanguínea, síncope y erección prolongada. Se recomienda disminuir la dosis del sildenafil en pacientes en tratamiento con ritonavir para disminuir la probabilidad de eventos adversos (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS, REACCIONES ADVERSAS, y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

PRECAUCIONES

Generales

La evaluación de la disfunción eréctil debería incluir una determinación de causas subyacentes potenciales y la identificación de un tratamiento adecuado luego de un examen médico completo.
Antes de prescribir VIAGRA, es importante notar lo siguiente:
Pacientes recibiendo medicación antihipertensiva múltiple fueron incluidos en estudios clínicos fundamentales con VIAGRA. En un estudio de interacción separado, cuando se administró concomitantemente amlodipina, 5 mg o 10 mg y VIAGRA en forma oral a pacientes hipertensos, se observó una reducción media adicional en la presión arterial sistólica de 8 mmHg y 7 mmHg en la diastólica (ver INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS). Cuando el alfa bloqueante doxazosina (4 mg) y VIAGRA (25 mg) fueron administrados concomitantemente a pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH), se observaron reducciones promedio adicionales de la presión sanguínea supina sistólica de 7mmHg y de 7mmHg en la diastólica. Cuando se administraron concomitantemente dosis mayores de VIAGRA y doxazosina (4 mg) se reportaron casos poco frecuentes de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática en el período comprendido entre 1 y 4 horas luego de la ingesta. La administración concomitante de VIAGRA a pacientes que tienen una terapia alfa bloqueante puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Por lo tanto, no deben ingerirse dosis de VIAGRA superiores a 25 mg dentro de las 4 horas luego de la ingesta de un alfa bloqueante.
Se desconoce la seguridad de VIAGRA en pacientes con trastornos hemorrágicos y pacientes con úlcera péptica activa.
VIAGRA debe ser utilizado con precaución en los pacientes con deformidades anatómicas peneanas (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en aquellos que presenten cuadros que puedan predisponerlos al priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).
La seguridad y la eficacia de la combinación de VIAGRA con otros inhibidores de la PDE5, u otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que contengan sildenafil, u otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por consiguiente, no se recomienda el uso de tales combinaciones.
En seres humanos, VIAGRA carece de efecto sobre el tiempo de sangría cuando se lo ingiere solo o con aspirina. Los estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico (un donante de óxido nítrico). La combinación de heparina y VIAGRA tuvo un efecto aditivo sobre el tiempo de sangría en el conejo anestesiado, pero esta interacción no ha sido estudiada en seres humanos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Efectos de otras drogas sobre VIAGRA

Estudios *in vitro*: El metabolismo del sildenafil es mediado sobre todo por las isoformas 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía accesoria) del citocromo P450 (CYP). En consecuencia, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir la depuración del sildenafil y los inductores de las mismas pueden aumentar la depuración de sildenafil.

Estudios *in vivo*: La cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, causó un incremento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se la administró conjuntamente con VIAGRA (50 mg) a voluntarios sanos.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de VIAGRA junto con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP 3A4 en estado estable (500 mg dos veces por día durante 5 días), se observó un incremento del 182% en la exposición sistémica del sildenafil (AUC). Además, en un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración del inhibidor de la proteasa de VIH, saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en estado de equilibrio (1200 mg tres veces por día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 140% en la C_{max} del sildenafil y un aumento del 210% en la AUC del sildenafil. VIAGRA no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir. Es esperable que los inhibidores más fuertes del CYP 3A4, como el ketoconazol, o el itraconazol, presenten efectos más importantes; los datos poblacionales de los pacientes de estudios clínicos indicaron una reducción de la depuración del sildenafil cuando se lo administró conjuntamente con inhibidores del CYP 3A4 (como el ketoconazol, la eritromicina o la cimetidina) (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

En otro estudio en voluntarios sanos de sexo masculino, la coadministración del inhibidor de la proteasa de VIH, ritonavir, que es un potente inhibidor del P450, en estado de equilibrio (400 mg dos veces por día) con VIAGRA (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 300% (de 4 veces) en la C_{max} del sildenafil y un aumento del 1000% (de 11 veces) en el AUC plasmático del sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos del sildenafil aún fueron de 200 ng/ml aproximadamente, comparados con 5 ng/ml cuando el sildenafil fue administrado solo. Esto es consistente con el efecto marcado del ritonavir sobre la amplia gama de sustratos del P450. VIAGRA no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Aunque no se ha estudiado la interacción entre sildenafil y otros inhibidores de la proteasa, se espera que su utilización concomitante cause un aumento en los niveles de sildenafil.

Las dosis aisladas de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de VIAGRA.

En un estudio de voluntarios masculinos sanos, la coadministración del antagonista del receptor de la endotelina, bosentán [un inductor de CYP3A4 (moderado), CYP2C9 y posiblemente de CYP2C19], en estado de equilibrio (125 mg dos veces por día) con sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) produjo disminuciones de 62,6% y 55,4% en los valores de AUC y C_{max} de sildenafil, respectivamente. El sildenafil aumentó los valores de AUC y C_{max} del bosentán en 49,8% y 42%, respectivamente. Se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como la rifampicina, provoque mayores disminuciones en las concentraciones plasmáticas de sildenafil.

Los datos farmacocinéticos de pacientes de estudios clínicos no mostraron efectos sobre la farmacocinética del sildenafil por parte de los inhibidores del CYP 2C9 (como la tolbutamida y la warfarina), los inhibidores del CYP 2D6 (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos), las tiazidas y los diuréticos relacionados con éstas, los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los canales de calcio. La AUC del metabolito activo, el N-desmetil-sildenafil, aumentó un 62% debido a los diuréticos del asa y ahorradores de potasio y un 102% debido a los beta-bloqueantes no específicos. No se espera que estos efectos sobre el metabolito tengan consecuencias clínicas.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 81 MESA DE ENTRADA
1924

Efectos de VIAGRA sobre otras drogas

Estudios *in vitro*: El sildenafil es un inhibidor leve de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (IC_{50} > 150 μM). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas del sildenafil, de aproximadamente 1 μM a continuación de las dosis recomendadas, es improbable que VIAGRA altere la depuración de los sustratos de dichas isoenzimas.

Estudios *in vivo*: Cuando VIAGRA 100 mg oral fue coadministrado con amlodipina, 5 mg o 10 mg oral, a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la presión sanguínea supina fue de 8 mmHg (sistólica) y 7 mmHg (diastólica).

No se demostraron interacciones significativas cuando se administró sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), ambas metabolizadas por el CYP 2C9.

VIAGRA (50 mg) no potenció el incremento del tiempo de sangría causado por la aspirina (150 mg).

VIAGRA (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con alcoholemias máximas medias de 0,08%.

El sildenafil (100 mg) no afectó la farmacocinética de equilibrio de los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, que son sustratos del CYP3A4.

El sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces por día) produjo aumentos de 49,8% y 42% en los valores de AUC y C_{max} del bosentán (125 mg dos veces por día), respectivamente (ver **Efectos de otras drogas sobre VIAGRA**).

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

El sildenafil no fue carcinogénico cuando se lo administró a ratas durante 24 meses en una dosis que produjo la exposición sistémica total (AUC) del sildenafil no ligado y su principal metabolito, iguales a 29 y 42 veces (ratas de sexos masculino y femenino, respectivamente) a las exposiciones observadas en hombres a los que se administró la Dosis Máxima Recomendada en Seres Humanos (MRHD), de 100 mg.

El sildenafil no fue carcinogénico cuando se lo administró a ratones durante 18 a 21 meses en dosis de hasta la Dosis Máxima Tolerada (MTD), de 10 mg/kg/día, aproximadamente igual a 0,6 veces la MRHD, expresada en mg/m^2.

El sildenafil resultó negativo en estudios bacterianos y en células de ovario de hámster chino *in vitro*, destinados a la detección de mutagénicidad, y en estudios en linfocitos humanos *in vitro* y en micronúcleos de ratón *in vivo*, destinados a la detección de clastogenicidad.

No hubo alteración de la fertilidad en ratas a las que se administró sildenafil en dosis de hasta 60 mg/kg/día durante 36 días en el caso de las hembras y 102 días en el de los machos, una dosis productora de un valor de la AUC de más de 25 veces la AUC humana masculina.

No hubo efecto sobre la motilidad o la morfología espermáticas a continuación de dosis orales únicas de 100 mg de VIAGRA administradas a voluntarios sanos.

Embarazo, madres que amamantan y uso pediátrico

VIAGRA no se encuentra indicado para su empleo en recién nacidos, niños o mujeres.

***Embarazo (Categoría B)*:** No se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos que recibieron hasta 200 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan, respectivamente, alrededor de 20 y 40 veces la MRHD, expresada en mg/m^2, en un sujeto de 50 kg. En el estudio de desarrollo prenatal y postnatal de la rata, la dosis de ausencia de efectos adversos fue de 30 mg/kg/día, administrada durante 36 días. En la rata no preñada, la AUC fue con esta dosis igual a alrededor de 20 veces la AUC humana. No se dispone de estudios adecuados y bien controlados del sildenafil en mujeres embarazadas.

Uso Geriátrico: Voluntarios sanos de más de 65 años de edad presentaron una depuración reducida de sildenafil (ver FARMACOLOGIA CLINICA, Farmacocinética en Poblaciones Especiales). Ya que niveles

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

FOLIO 82
MESA DE ENTRADA
1924

plasmáticos aumentados pueden aumentar la eficacia e incidencia de eventos adversos, debería considerarse una dosis inicial de 25 mg (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Efectos sobre la capacidad para conducuir y utilizar máquinas
No se ha estudiado el efecto de sildenafil sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
EXPERIENCIA ANTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN:
Durante los estudios clínicos llevados a cabo en todo el mundo, VIAGRA se administró a más de 3700 pacientes (de 19 a 87 años de edad). Más de 550 pacientes fueron tratados por más de 1 año.
En los estudios clínicos controlados con placebo, el índice de interrupciones debidas a fenómenos adversos de VIAGRA (2,5%) no fue significativamente diferente del correspondiente al placebo (2,3%). Los fenómenos adversos fueron por lo general transitorios y de naturaleza leve a moderada.
En estudios clínicos con todos los diseños, los fenómenos adversos informados por los pacientes que recibían VIAGRA fueron generalmente similares. En los estudios de dosis fijas, la incidencia de algunos fenómenos adversos aumentó con la dosis. La naturaleza de los fenómenos adversos en los estudios de dosis flexibles, que reflejan más estrechamente el régimen de dosis recomendadas, fue similar a la hallada en los estudios de dosis fijas.
Cuando VIAGRA se ingirió en la forma recomendada (según necesidad) se informaron los siguientes fenómenos adversos en estudios clínicos de dosis flexibles controlados con placebo:

Las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos y vigilancia posterior a la comercialización se presentan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1:

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy común** *(≥ 1/10)*	**Común** *(≥ 1/100 y <1/10)*	**Poco común** *(≥ 1/1000 y <1/100)*	**Raro** *(≥ 1/10000 y <1/1000)*
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	Somnolencia	Convulsiones* Recurrencia de convulsiones* Síncope

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

FOLIO 83
MESA DE ENTRADA

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 y <1/10)	Poco común (≥ 1/1000 y <1/100)	Raro (≥ 1/10000 y <1/1000)
Trastornos oculares		Visión borrosa Alteración visual Cianopsia	Dolor ocular Fotofobia Fotopsia Cromatopsia Hiperemia ocular Resplandor visual	Edema ocular Hinchazón del ojo Ojo seco Astenopia Visión de halos Xantopsia Eritropsia Trastorno ocular Hiperemia conjuntival Irritación ocular Sensación anormal en el ojo Edema de los párpados
Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Sofoco Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios		Congestión nasal	Epistaxis Congestión sinusal	Opresión de la garganta Sequedad nasal Edema nasal
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, Dispepsia	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Vómitos Dolor abdominal superior Boca seca	Hipoestesia oral
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos			Mialgia Dolor en extremidades	

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 y <1/10)	Poco común (≥ 1/1000 y <1/100)	Raro (≥ 1/10000 y <1/1000)
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas				Priapismo* Aumento de la erección
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración			Sensación de calor	Irritabilidad
Pruebas complementarias			Aumento del ritmo cardíaco	

*Informado solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización

Hubo otras reacciones adversas con una frecuencia > 2%, pero de igual incidencia que con placebo: infección del tracto respiratorio, dolor de espalda, síndrome gripal y artralgia.
En los estudios de dosis fijas, la dispepsia (17%) y la visión anormal (11%) fueron más frecuentes con 100 mg que en dosis menores. En dosis mayores al rango posológico recomendado, los fenómenos adversos fueron similares a los detallados antes, pero por lo general se los informó con mayor frecuencia.
Los eventos que se mencionan a continuación se presentaron en < 2% de los pacientes de estudios clínicos controlados; la relación causal con VIAGRA es incierta. Los fenómenos informados incluyen aquellos con una relación verosímil con el uso de la droga; se omiten eventos menores e informes demasiado imprecisos como para ser significativos:
Cuerpo en general: edema facial, reacción de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caída accidental, dolor abdominal, reacción alérgica, dolor torácico, traumatismo accidental.
Cardiovasculares: angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.
Digestivos: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad de boca, pruebas funcionales hepáticas anormales, hemorragia rectal, gingivitis.
Sanguíneos y linfáticos: anemia y leucopenia.
Metabólicos y nutricionales: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacción hipoglucémica, hipernatremia.
Musculoesqueléticos: artritis, artrosis, mialgia, rotura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.
Nerviosos: ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesias, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueños anormales, reflejos disminuidos, hipoestesia.
Respiratorios: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento del esputo, aumento de la tos.
Piel y apéndices: urticaria, herpes simplex, prurito, sudoración, úlceras de la piel, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.
Sensorios: disminución o pérdida repentina de la audición, midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acúfenos, dolor ocular, sordera, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.
Urogenitales: cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, aumento del tamaño mamario, incontinencia urinaria, eyaculaciones anormales, edema genital y anorgasmia.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACION:

Cardiovascular y Cerebrovascular

Luego de la comercialización, asociados temporalmente con el uso de VIAGRA se han informado eventos cardiovasculares serios, cerebrovasculares y vasculares, incluyendo infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascualr, ataque isquémico transitorio, hipertensión, hemorragias intracerebral y subaracnoidea y hemorragia pulmonar. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, tenían factores de riesgo cardíaco preexistentes. Se informó que muchos de estos eventos ocurrieron durante o inmediatamente después de la actividad sexual y algunos ocurrieron luego de utilizar VIAGRA sin actividad sexual. Se informó que otros ocurrieron horas o días después de utilizar VIAGRA y realizar actividad sexual. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con VIAGRA, con la actividad sexual, con enfermedad cardíaca subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores (ver ADVERTENCIAS para más información cardiovascular importante).

Sentidos especiales

Se han reportado durante la etapa de comercialización casos de disminución o pérdida repentina de la audición temporalmente asociados con el uso de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA. En algunos de los casos, se ha reportado que ciertas condiciones médicas y otros factores pueden también haber participado en los eventos adversos auditivos. En muchos casos, la información del seguimiento médico fue limitada. No es posible establecer si estos eventos reportados están directamente relacionados con el uso de VIAGRA, con factores de riesgo subyacentes de pérdida de la audición del paciente o con otros factores (ver Información para los pacientes).

Otros eventos

Otros eventos informados posteriores a la comercialización de VIAGRA que se observaron en asociación temporal con VIAGRA y que no fueron enumerados en la sección de eventos adversos previos a la comercialización incluyen:

Nerviosos: ansiedad.

Urogenitales: hematuria.

Sentidos especiales: diplopía, enrojecimiento ocular o inyección conjuntival, ardor ocular, aumento de presión ocular, enfermedad vascular o sangrado de la retina, desprendimiento/tracción vítrea, edema paramacular.

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios de dosis únicas de hasta 800 mg realizados en voluntarios sanos, los eventos adversos fueron similares a los observados con dosis menores, aún cuando se encontraron incidencias y gravedad aumentadas.

En caso de sobredosis deben adoptarse medidas estandarizadas de sostén según sea necesario. No se espera que la diálisis renal acelere la depuración, ya que el sildenafil se halla fuertemente unido a proteínas plasmáticas y no es eliminado por orina.

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

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

Información para los pacientes

Los médicos deben conversar con los pacientes acerca de la contraindicación de VIAGRA con la utilización regular y/o intermitente de nitratos orgánicos.

Los médicos deben discutir con los pacientes acerca del riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes. Se debe aconsejar a los pacientes que

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

FOLIO 86
MESA DE ENTRADA
1924

presenten síntomas (por ejemplo, angina de pecho, mareos, náuseas) al comenzar la actividad sexual que se abstengan de proseguir con la misma y que discutan el episodio con su médico.
Los médicos deben aconsejar a los pacientes suspender el empleo de todos los inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y buscar atención médica en el caso de presentarse una pérdida repentina de la visión en uno o ambos ojos. Tal evento puede ser signo de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), una causa de visión disminuida incluyendo pérdida permanente de la visión, que ha sido informada raramente durante la comercialización en asociación temporal con el uso de todos los inhibidores PDE5. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores PDE5 o con otros factores. Los médicos deben también advertir a sus pacientes sobre el creciente riesgo de NOIA-NA en individuos que ya han experimentado NOIA-NA en un ojo, incluso si tales individuos podrían ser afectados adversamente por el uso de vasodilatadores, tales como inhibidores PDE5 (ver EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACION, Sentidos especiales).
El médico debe aconsejar al paciente suspender la toma de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA, y procurar de inmediato atención médica en caso de disminución o pérdida repentina de la audición. Se ha reportado una asociación temporal entre estos eventos, que pueden estar acompañados de acúfenos y mareos, y el uso de inhibidores PDE5, incluyendo VIAGRA. No es posible establecer si estos eventos están directamente relacionados con el uso de inhibidores PDE5 o con otros factores (ver REACCIONES ADVERSAS, Experiencia anterior a la comercialización y Experiencia posterior a la comercialización).
Los médicos deben advertir a los pacientes que después de la aprobación de VIAGRA se han informado infrecuentemente erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración). En el caso de una erección que persiste por más de 4 horas, el paciente debe recurrir a asistencia médica inmediata. Si el priapismo no es tratado inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida permanente de potencia.
El uso de VIAGRA no ofrece protección contra las enfermedades de transmisión sexual. Debe tenerse en cuenta el asesoramiento a los pacientes acerca de las medidas de protección necesarias para cuidarse de las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
Los médicos deberán advertir a los pacientes que la administración concomitante de dosis de VIAGRA superiores a 25 mg y un alfa bloqueante pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Por lo tanto, las dosis de VIAGRA superiores a 25 mg no deberán ingerirse dentro de las cuatro horas luego de la ingesta de un alfa bloqueante.

CONSERVACION
Conservar a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

PRESENTACIONES
VIAGRA 50 mg: Envases con 1 y 2 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud- Certificado N° 47.001

Elaborado por Pfizer Ltda - San Pablo, Brasil

Importado por Pfizer SRL, Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADA
1924

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha última revisión:
LPD: *24/Octubre/2013*

VIAGRA
SILDENAFIL
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

IMPORTANTE
INFORMACION PARA EL PACIENTE

VIAGRA (SILDENAFIL) es un producto farmacéutico que debe ser **ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCION MEDICA.**
La eficacia y seguridad de VIAGRA han sido científicamente demostradas cuando se administra en las condiciones y con las indicaciones señaladas por su médico.

VIAGRA (SILDENAFIL) NO DEBE ADMINISTRARSE CONCOMITANTEMENTE CON NITRITOS/NITRATOS ORGANICOS POR RIESGO DE HIPOTENSION ARTERIAL SEVERA.

CONTRAINDICACIONES ESPECIALES
Si Ud. está usando nitritos/nitratos orgánicos no debe tomar VIAGRA. Del mismo modo, cuando Ud. toma VIAGRA no debe ser medicado con nitritos/nitratos orgánicos (ver abajo).
Para su información los **NITRITOS/NITRATOS** incluyen, entre otros, los siguientes principios activos, en cualquiera de sus formas farmacéuticas (comprimidos sublinguales, comprimidos de acción prolongada, tabletas, cápsulas, solución endovenosa, inhalatoria, parches o discos transdérmicos, etc.).

- ***dinitrato de isosorbide***
- ***mononitrato de isosorbide***
- ***nitroglicerina***
- ***nitrito de amilo***
- ***tetranitrato de eritritilo***
- ***nitroprusiato sódico***

PRECAUCIONES
Existe cierto grado de riesgo cardiovascular asociado con la actividad sexual; por lo tanto, deberá consultar a su médico sobre su estado cardiovascular, antes de iniciar el tratamiento para la disfunción eréctil.
USO APROPIADO
VIAGRA debe ser tomado únicamente en la dosis indicada por su médico una hora antes de la relación sexual prevista y **nunca** más de una vez por día.
Para mayor información ver prospecto de envase adjunto.

Consulte siempre a su médico.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal