



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

DISPOSICIÓN Nº 2499

BUENOS AIRES, 02 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022354-10-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones KROLTON PHARMA DE LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° **2499**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5,
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN Nº **2499**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial KROLTON UP y nombre/s genérico/s SILDENAFIL CITRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por KROLTON PHARMA DE LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN Nº **2499**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022354-10-2

DISPOSICIÓN Nº: **2499**


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





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2499**

Nombre comercial: KROLTON UP

Nombre/s genérico/s: SILDENAFIL CITRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y CALLE 145 N° 1547, BERAZATEGUI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL.

Concentración/es: 35,12 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 25 mg DE SILDENAFIL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

S,

8

Handwritten signature



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

2499

Genérico/s: 35,12 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 25 mg DE SILDENAFIL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4,75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27,5 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 88,3 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,012 mg, PEG 6000 0,15 mg, OPADRY II 12,5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

J.
A ✓



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2499

Concentración/es: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg DE SILDENAFIL)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILDENAFIL CITRATO 70,24 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9,5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 55 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 177,6 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,024 mg, PEG 6000 0,30 mg, OPADRY II 25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

J

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2499

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL.

Concentración/es: 140,48 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE SILDENAFIL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 140,48 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE SILDENAFIL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 19 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 110 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 354.52 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,048 mg, PEG 6000 0,60 mg, OPADRY II 50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

S,

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2499

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Concentración/es: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg DE SILDENAFIL)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg DE SILDENAFIL)

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 18 mg, SACARINA SODICA 1,5 mg, ESENCIA DE MENTA 20 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg, CICLAMATO DE SODIO 4,5 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 14,5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 219,8 mg, ASPARTAME 30 mg, AZUL BRILLANTE LACA ALUMINICA 0,08 mg, ALMIDON DE MAIZ 96,4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30

D



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

COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **2499**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2499**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022354-10-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2499, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por KROLTON PHARMA DE LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: KROLTON UP

Nombre/s genérico/s: SILDENAFIL CITRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES y CALLE 145 Nº 1547, BERAZATEGUI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISFUNCION ERECTIL.

Concentración/es: 35,12 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 25 mg DE SILDENAFIL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 35,12 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 25 mg DE SILDENAFIL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4,75 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 27,5 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 88,3 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,012 mg, PEG 6000 0,15 mg, OPADRY II 12,5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

5. Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL

Concentración/es: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg DE SILDENAFIL)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILDENAFIL CITRATO 70,24 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9,5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 55 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 177,6 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,024 mg, PEG 6000 0,30 mg, OPADRY II 25 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

J

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

↪



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.7.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION ERECTIL.

Concentración/es: 140,48 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE SILDENAFIL).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 140,48 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 100 mg DE SILDENAFIL).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, CROSCARMELOSA SODICA 19 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 110 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO 354.52 mg, INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA 0,048 mg, PEG 6000 0,60 mg, OPADRY II 50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Nombre Comercial: KROLTON UP.

Clasificación ATC: G04BE.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
DISFUNCION ERECTIL

Concentración/es: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg
DE SILDENAFIL)

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 70,24 mg DE SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A 50 mg DE
SILDENAFIL)

J
-
Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 18 mg, SACARINA
SODICA 1,5 mg, ESENCIA DE MENTA 20 mg, CROSCARMELOSA SODICA 15 mg,
CICLAMATO DE SODIO 4,5 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 14,5 mg,
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 5 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 219,8 mg,
ASPARTAME 30 mg, AZUL BRILLANTE LACA ALUMINICA 0,08 mg, ALMIDON DE
MAIZ 96,4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC
/



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

Presentación: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 1, 2, 4, 6, 10, 20 Y 30 COMPRIMIDOS MASTICABLES.

Período de vida Útil: 24 meses

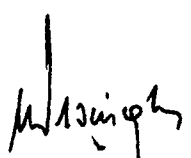
Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE desde: 15°C. hasta: 30°C.

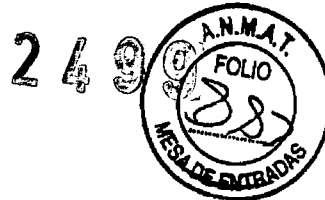
Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a KROLTON PHARMA DE LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A. el Certificado N° **56686**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **02 MAY 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2499


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



PROYECTO DE RÓTULO

KROLTON-UP SILDENAFIL 25 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

	25 mg (mg)
SILDENAFIL Citrato (Equivalente a 25,0 mg de Sildenafil)	35,12
Fosfato dibásico de calcio	88,63
Celulosa microcristalina pH 101	27,50
Croscarmelosa sódica	4,75
Estearato de magnesio	1,50
Opadry II-A	12,50
Polietilenglicol 6000	0,15
Indigo carmín laca alumínica 35%	0,012

POSOLÓGIA : Ver Prospecto adjunto

CONTENIDO: 1 comprimido

CONSERVACION: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote

Fecha de Vencimiento


Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

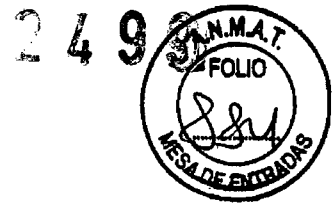
Elaborado en: Calle 145 N° 1547 - Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



PROYECTO DE RÓTULO

**KROLTON-UP
SILDENAFIL 50 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

	50 mg (mg)
SILDENAFIL Citrato (equivalente a 50,0 mg de Sildenafil)	70,24
Fosfato dibásico de calcio	177,26
Celulosa microcristalina pH 101	55,00
Croscarmelosa sódica	9,50
Estearato de magnesio	3,00
Opadry II-A	25,00
Polietilenglicol 6000	0,30
Indigo carmín laca aluminica 35%	0,024

POSOLOGÍA : Ver Prospecto adjunto

CONTENIDO: 1 comprimido

CONSERVACION: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote

Fecha de Vencimiento

Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

Elaborado en: Calle 145 N° 1547 - Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kandejski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Fam. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TÉCNICA

2499



PROYECTO DE RÓTULO

**KROLTON-UP
SILDENAFIL 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

	100 mg (mg)
SILDENAFIL Citrato (equivalente a 100,0 mg de Sildenafil)	140,48
Fosfato dibásico de calcio	354,52
Celulosa microcristalina pH 101	110,00
Croscarmelosa sódica	19,00
Estearato de magnesio	6,00
Opadry II-A	50,00
Polietilenglicol 6000	0,60
Indigo carmín laca alumínica 35%	0,048

POSOLÓGIA : Ver Prospecto adjunto

CONTENIDO: 1 comprimido

CONSERVACION: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote

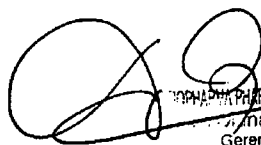
Fecha de Vencimiento

Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

Elaborado en: Calle 145 N° 1547 - Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Zina Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TÉCNICA

PROYECTO DE RÓTULO



**KROLTON-UP
SILDENAFIL 50 mg
COMPRIMIDOS MASTICABLES**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido masticable contiene:

	50 mg (mg)
SILDENAFIL Citrato (Equivalente a 50,0 mg de Sildenafil)	70,24
Lactosa monohidrato	219,80
Almidón de maíz	96,40
Sacarina sódica	1,50
Ciclamato sódico	4,50
Povidona K-30	18,00
Croscarmelosa sódica	15,00
Azul brillante laca aluminica	0,08
Aspartame	30,00
Esencia de menta	20,00
Dióxido de silicio coloidal	5,00
Estearato de magnesio	5,00
Almidón glicolato sódico	14,50

POSOLÓGIA : Ver Prospecto adjunto

CONTENIDO: 1 comprimido masticable

CONSERVACION: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote

Fecha de Vencimiento

Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

Elaborado en: Calle 145 N° 1547 - Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg - Farmacéutica

NOTA: Igual rótulo llevarán los envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos masticables.

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA

2499



PROYECTO DE PROSPECTO

**KROLTON-UP
SILDENAFIL 25 mg
SILDENAFIL 50 mg
SILDENAFIL 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

	25 mg (mg)	50 mg (mg)	100 mg (mg)
SILDENAFIL CITRATO	35,12	70,24	140,48
Fosfato dibásico de calcio	88,63	177,26	354,52
Celulosa microcristalina pH 101	27,50	55,00	110,00
Croscarmelosa sódica	4,75	9,50	19,00
Estearato de magnesio	1,50	3,00	6,00
Opadry II-A	12,50	25,00	50,00
Polietilenglicol 6000	0,15	0,30	0,60
Indigo carmín laca alumínica 35%	0,012	0,024	0,048

ACCION TERAPÉUTICA


Terapéutica oral de la disfunción eréctil. Sildenafil es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) – fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE5).

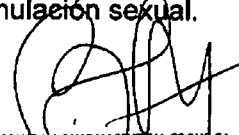
INDICACIONES

SILDENAFIL está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 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.


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TÉCNICA



El sildenafil se caracteriza por su elevada especificidad por la PDE5. Su efecto es mucho más potente respecto de la PDE5 que de otras fosfodiesterasas conocidas (> 80 veces respecto de la PDE1, > 1.000 veces respecto de la PDE2, la PDE3 y la PDE4). La selectividad aproximadamente 4.000 veces mayor respecto de la PDE5 versus la PDE3 es importante puesto que la PDE 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 hallada en la retina; 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.

Sildenafil incrementa la irrigación sanguínea de los genitales femeninos, produciendo vasocongestión clitorídea, vaginal y vulvar; y aumentando subsecuentemente la lubricación vaginal.

El Sildenafil disminuye la presión arterial. Este efecto no está relacionado con la dosis y es mayor en pacientes en tratamiento con nitratos (ver Contraindicaciones).

Sildenafil inhibe la fosfodiesterasa 5 (FD5) en el músculo liso de la vasculatura pulmonar, con la consiguiente degradación del GMPc y relajación del músculo liso. En pacientes con hipertensión pulmonar, la relajación del músculo liso vascular lleva a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Farmacocinética y metabolismo

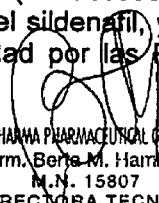
SILDENAFIL es rápidamente absorbido a continuación de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 40%. En el rango de dosis recomendado, su farmacocinética es proporcional a la dosis. Se elimina predominantemente por metabolización hepática (sobre todo mediante 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.

Absorción y distribución: El SILDENAFIL 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 SILDENAFIL 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%. El volumen de distribución medio en estado estable (V_{ss}) 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


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Berthel M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



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 vía oral, el sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente por vía fecal (aproximadamente un 80% de la dosis oral administrada) y, en menor proporción, por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis oral administrada).

Geriatría: Los voluntarios gerontes sanos (65 años de edad o más) presentaron una depuración reducida del sildenafil, siendo las concentraciones plasmáticas libres aproximadamente 40% mayores que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años de edad).

Insuficiencia renal: En voluntarios con deterioro renal leve ($CL_{cr} = 50 - 80$ ml / min) y moderado ($CL_{cr} = 30 - 49$ ml/min), la farmacocinética de una dosis oral única de SILDENAFIL (50 mg) no se modificó. En voluntarios con deterioro renal severo ($CL_{cr} < 30$ 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.

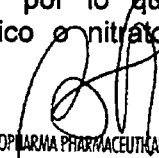
Insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis hepática (Child - Pugh A y B), la depuración del sildenafil resultó reducida, dando lugar a aumentos de la AUC (84%) y la C_{max} (47%) en comparación con voluntarios equiparados por edad sin alteración hepática.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Sildenafil debe administrarse exclusivamente cuando resulte necesario. La dosis recomendada es de 50 mg, tomados aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, SILDENAFIL puede ser ingerido en cualquier momento desde las 4 horas hasta media hora antes de la actividad sexual. De acuerdo con su eficacia y tolerabilidad, 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, saquinavir). 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. Se demostró que SILDENAFIL 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.


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kanczowski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Fatm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



CONTRAINDICACIONES

SILDENAFIL está contraindicado en:

- Pacientes que estén usando concomitantemente nitratos orgánicos en cualquier forma.
- Hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes del comprimido.
- Fenilcetonuria
- Se recomienda especial precaución en los siguientes casos: pacientes mayores de 65 años, insuficiencia hepática (ej: cirrosis), insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/minuto), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol).

ADVERTENCIAS

Existe un potencial de riesgo cardíaco debido a actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, en general no deben utilizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido SILDENAFIL, en hombres para los cuales no es recomendable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente.

SILDENAFIL posee propiedades vasodilatorias sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (descenso máximo medio de 8,4/5,5 mmHg). Aunque esto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir SILDENAFIL, 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.

No existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de SILDENAFIL en los grupos enumerados a continuación; si se prescribe, debe hacerse con precaución:

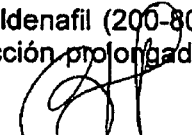
- Pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, o arritmia con amenaza para la vida dentro de los últimos seis meses
- Pacientes con hipotensión (TA<90/50) o hipertensión (TA>170/110) en reposo.
- Pacientes con falla cardíaca o enfermedad arterial coronaria que causa angina inestable.
- Pacientes con retinitis pigmentaria (la minoría de estos pacientes presenta trastornos genéticos de las fosfodiesterasas retinales).

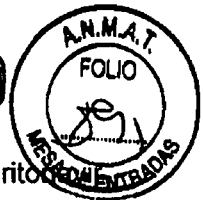
Luego de la aprobación para la comercialización de SILDENAFIL, se han informado infrecuentemente erección prolongada de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas de duración). Si una erección persistiera por más de 4 horas, el paciente debe solicitar inmediata asistencia médica. 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 SILDENAFIL 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.


LABOFARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOFARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



Se recomienda disminuir la dosis del sildenafil en pacientes en tratamiento con rito para disminuir la probabilidad de eventos adversos.

PRECAUCIONES

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 (NOIANA).

La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice de 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 NOIANA. El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIANA; 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.

Con el fin de diagnosticar la disfunción eréctil, determinar las causas potenciales subyacentes e identificar el tratamiento apropiado deben obtenerse una historia clínica y examen físico completos.

Existe cierto grado de riesgo cardíaco en asociación con la actividad sexual; en consecuencia, los médicos deberán tener en cuenta el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil deben ser utilizados 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 SILDENAFIL con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por consiguiente, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

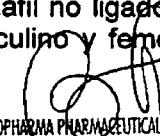
El SILDENAFIL carece de efecto sobre el tiempo de sangría cuando se lo ingiere solo o con aspirina. Los estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico (un donante de óxido nítrico). No se dispone de información de seguridad respecto de la administración de SILDENAFIL a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por consiguiente, el Sildenafil debe administrarse con precaución a estos pacientes.

Una minoría de pacientes que padecen el cuadro hereditario de retinitis pigmentaria presenta alteración genética de las fosfodiesterasas retinianas. No existe información de seguridad respecto de la administración de Sildenafil a pacientes con dicha patología. Por consiguiente, el Sildenafil debe administrarse con precaución a estos pacientes.

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,


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRETORA TECNICA



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 / m².

El sildenafil resultó negativo en estudios bacterianos y en células de ovario de hámster chino in vitro, destinados a la detección de mutagenicidad, 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 SILDENAFIL administradas a voluntarios sanos.

Embarazo, madres que amamantan y uso pediátrico

SILDENAFIL 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/m², 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otras drogas sobre SILDENAFIL

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.

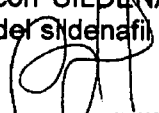
Estudios in vivo:

Cimetidina: La cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del CYP, causó un incremento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se la administró conjuntamente con SILDENAFIL (50 mg) a voluntarios sanos.

Eritromicina: Cuando se administró una dosis única de 100 mg de SILDENAFIL junto con eritromicina, un inhibidor específico 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).

Saquinavir: 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 SILDENAFIL (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 140% en la C_{max} del sildenafil y un


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TÉCNICA



aumento del 210% en la AUC del sildenafil. SILDENAFIL no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir.

Ketoconazol, itraconazol: Es esperable que los inhibidores más fuertes del CYP 3A4 como el ketoconazol, o el itraconazol, presenten efectos aún 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).

Rifampicina: Puede esperarse que la administración concomitante de inductores del CYP 3A4, como la rifampicina, reduzca los niveles de sildenafil en plasma.

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

Ritonavir: En un 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 SILDENAFIL (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 300% (de 4 veces) en la Cmax 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. SILDENAFIL no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir.

Otros: 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.

Efectos de SILDENAFIL 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 (IC50 > 150 nM). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas del sildenafil, de aproximadamente 1 µM a continuación de las dosis recomendadas, es improbable que SILDENAFIL altere la depuración de los sustratos de dichas isoenzimas.

Estudios in vivo: Cuando SILDENAFIL 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 con la tolbutamida (250 mg) o la warfarina (40 mg), ambas metabolizadas por el CYP 2C9.

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

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lio. Diana Kancepolski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA

2499



REACCIONES ADVERSAS

Durante los estudios clínicos llevados a cabo en todo el mundo, SILDENAFIL 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 SILDENAFIL (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 experimentales, los fenómenos adversos informados por los pacientes que recibían SILDENAFIL 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.

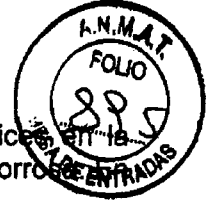
Cuando SILDENAFIL se ingirió en la forma recomendada (según necesidad) se informaron los siguientes fenómenos adversos en estudios clínicos de dosis flexibles controlados con placebo.

Efectos adversos informados por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con sildenafil y mas frecuentes con droga que con placebo en estudios PRN de fases II / III con dosis flexibles

Efecto adverso	Porcentaje de pacientes que informaron efectos adversos (%)	
	SILDENAFIL (N = 734)	PLACEBO (N = 725)
cefalea	16%	4%
rubor facial	10%	1%
dispepsia	7%	2%
congestión nasal	4%	2%
infección del tracto urinario	3%	2%
visión anormal *	3%	0%
diarrea	3%	1%
mareos	2%	1%
rash	2%	1%

LABOFARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General

LABOFARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Sergio M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



+ Visión anormal: Leve y transitoria, predominantemente en forma de matices, visión de los colores, pero también sensibilidad aumentada a la luz, o visión borrosa. En estos estudios, sólo 1 paciente abandonó debido a visión anormal.

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. No se informaron casos de priapismo. Los eventos que se mencionan a continuación se presentaron en < 2% de los pacientes de estudios clínicos controlados; la relación causal con SILDENAFIL 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, hipertonia, 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: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acufenos, dolor ocular, sordera, dolor de oídos, hemorragia ocular, cataratas, sequedad ocular.

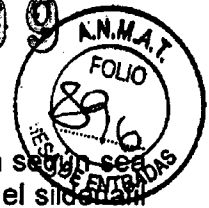
Urogenitales: cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, aumento del tamaño mamario, incontinencia urinaria, eyaculaciones anormales, edema genital y anorgasmia.

SOBREDOSIFICACION

En estudios de dosis únicas de hasta 800 mg realizados en voluntarios sanos, las reacciones adversas fueron similares a los observados con dosis menores pero con una incidencia mayor.

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancewolski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



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: (01) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION

SILDENAFIL 25 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.
 SILDENAFIL 50 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.
 SILDENAFIL 100 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

Elaborado en: Calle 145 N° 1547 - Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg - Farmacéutica

Fecha última revisión: --/--/--


 LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
 Lic. Diana Kancepolski
 Gerente General


 LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
 Farm. Berta M. Hamburg
 M.N. 15807
 DIRECTORA TECNICA

2499



PROYECTO DE PROSPECTO

**KROLTON-UP
SILDENAFIL 50 mg
COMPRIMIDOS MASTICABLES**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido masticable contiene:

	50 mg (mg)
SILDENAFIL Citrato (Equivalente a 50,0 mg de Sildenafil)	70,24
Lactosa monohidrato	219,80
Almidón de maíz	96,40
Sacarina sódica	1,50
Ciclamato sódico	4,50
Povidona K-30	18,00
Croscarmelosa sódica	15,00
Azul brillante laca aluminica	0,08
Aspartame	30,00
Esencia de menta	20,00
Dióxido de silicio coloidal	5,00
Estearato de magnesio	5,00
Almidón glicolato sódico	14,50

ACCION TERAPÉUTICA

Terapéutica oral de la disfunción eréctil. Sildenafil es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) – fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE5).

INDICACIONES

SILDENAFIL está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 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

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Dana Kanczowski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Bertha M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



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.

El sildenafil se caracteriza por su elevada especificidad por la PDE5. Su efecto es más potente respecto de la PDE5 que de otras fosfodiesterasas conocidas (> 80 veces respecto de la PDE1, > 1.000 veces respecto de la PDE2, la PDE3 y la PDE4). La selectividad aproximadamente 4.000 veces mayor respecto de la PDE5 versus la PDE3 es importante puesto que la PDE 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 hallada en la retina; 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.

Sildenafil incrementa la irrigación sanguínea de los genitales femeninos, produciendo vasocongestión clitorídea, vaginal y vulvar; y aumentando subsecuentemente la lubricación vaginal.

El Sildenafil disminuye la presión arterial. Este efecto no está relacionado con la dosis y es mayor en pacientes en tratamiento con nitratos (ver Contraindicaciones).

Sildenafil inhibe la fosfodiesterasa 5 (FD5) en el músculo liso de la vasculatura pulmonar, con la consiguiente degradación del GMPc y relajación del músculo liso. En pacientes con hipertensión pulmonar, la relajación del músculo liso vascular lleva a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

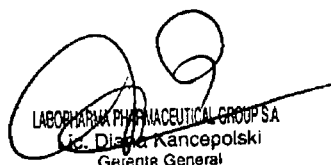
Farmacocinética y metabolismo

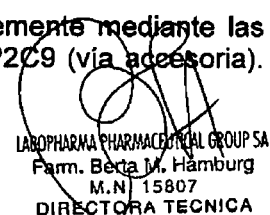
SILDENAFIL es rápidamente absorbido a continuación de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 40%. En el rango de dosis recomendado, su farmacocinética es proporcional a la dosis. Se elimina predominantemente por metabolización hepática (sobre todo mediante 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.

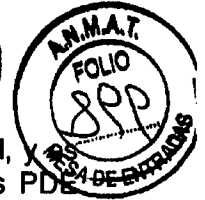
Absorción y distribución: El SILDENAFIL es absorbido rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas observadas se alcanzan en el término de 30 a 120 minutos (mediana: 60 minutos) de la administración oral en ayunas. Cuando SILDENAFIL se ingiere junto con una comida rica en grasas, el índice de absorción se reduce, con un retraso medio de Tmax de 60 minutos y una reducción media de Cmax del 29%. 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).


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
C. Daria Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA



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 PDE5 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 vía oral, el sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente por vía fecal (aproximadamente un 80% de la dosis oral administrada) y, en menor proporción, por la orina (aproximadamente un 13% de la dosis oral administrada).

Geriatría: Los voluntarios gerontes sanos (65 años de edad o más) presentaron una depuración reducida del sildenafil, siendo las concentraciones plasmáticas libres aproximadamente 40% mayores que las observadas en voluntarios sanos más jóvenes (18 a 45 años de edad).

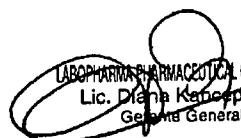
Insuficiencia renal: En voluntarios con deterioro renal leve ($CL_{cr} = 50 - 80$ ml / min) y moderado ($CL_{cr} = 30 - 49$ ml/min), la farmacocinética de una dosis oral única de SILDENAFIL (50 mg) no se modificó. En voluntarios con deterioro renal severo ($CL_{cr} < 30$ ml/min), la depuración del sildenafil se redujo, siendo aproximadamente el doble de la AUC y la C_{max} , en comparación con voluntarios equiparados por edad sin deterioro renal.

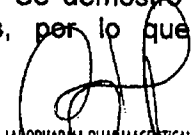
Insuficiencia hepática: En voluntarios con cirrosis hepática (Child - Pugh A y B), la depuración del sildenafil resultó reducida, dando lugar a aumentos de la AUC (84%) y la C_{max} (47%) en comparación con voluntarios equiparados por edad sin alteración hepática.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Sildenafil debe administrarse exclusivamente cuando resulte necesario. La dosis recomendada es de 50 mg, tomados aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, SILDENAFIL puede ser ingerido en cualquier momento desde las 4 horas hasta media hora antes de la actividad sexual. De acuerdo con su eficacia y tolerabilidad, 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 comprimidos masticables de Sildenafil pueden ser masticados o deglutidos enteros. 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, saquinavir). 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. Se demostró que SILDENAFIL potencia los efectos hipotensores de los nitratos, por lo que su


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Lic. Diana Karczewski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TÉCNICA

2499



administración a pacientes que emplean donantes de óxido nítrico o nitratos cualquier forma está contraindicada.

CONTRAINDICACIONES

SILDENAFIL está contraindicado en:

- Pacientes que estén usando concomitantemente nitratos orgánicos en cualquier forma.
- Hipersensibilidad a la droga o a alguno de los componentes del comprimido.
- Se recomienda especial precaución en los siguientes casos: pacientes mayores de 65 años, insuficiencia hepática (ej: cirrosis), insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/minuto), tratamiento concomitante con medicamentos inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol).

ADVERTENCIAS

Existe un potencial de riesgo cardíaco debido a actividad sexual en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente. Por lo tanto, en general no deben utilizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido SILDENAFIL, en hombres para los cuales no es recomendable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente.

SILDENAFIL posee propiedades vasodilatorias sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (descenso máximo medio de 8,4/5,5 mmHg). Aunque esto no debería tener consecuencias en la mayoría de los pacientes, antes de prescribir SILDENAFIL, 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.

No existen datos clínicos controlados sobre la seguridad o eficacia de SILDENAFIL 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).

Luego de la aprobación para la comercialización de SILDENAFIL, 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 SILDENAFIL 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


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kancepolski
Gerente General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA

2499



mg) se informaron descenso de la presión sanguínea, síncope y erección prolongada. Se recomienda disminuir la dosis del sildenafil en pacientes en tratamiento con nitroglicerina para disminuir la probabilidad de eventos adversos.

PRECAUCIONES

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 (NOIANA).

La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice de 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 NOIANA. El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIANA; 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.

Con el fin de diagnosticar la disfunción eréctil, determinar las causas potenciales subyacentes e identificar el tratamiento apropiado deben obtenerse una historia clínica y examen físico completos.

Existe cierto grado de riesgo cardíaco en asociación con la actividad sexual; en consecuencia, los médicos deberán tener en cuenta el estado cardiovascular de sus pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil deben ser utilizados 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 SILDENAFIL con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por consiguiente, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

El SILDENAFIL 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). No se dispone de información de seguridad respecto de la administración de SILDENAFIL a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por consiguiente, el Sildenafil debe administrarse con precaución a estos pacientes.

Una minoría de pacientes que padecen el cuadro hereditario de retinitis pigmentaria presenta alteración genética de las fosfodiesterasas retinianas. No existe información de seguridad respecto de la administración de Sildenafil a pacientes con dicha patología. Por consiguiente, el Sildenafil debe administrarse con precaución a estos pacientes.

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

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kanczpolski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15307
DIRECTORA TECNICA



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 / m².

El sildenafil resultó negativo en estudios bacterianos y en células de ovario de hámster chino in vitro, destinados a la detección de mutagenicidad, 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 SILDENAFIL administradas a voluntarios sanos.

Embarazo, madres que amamantan y uso pediátrico

SILDENAFIL 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/m², 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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otras drogas sobre SILDENAFIL

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.


Estudios in vivo:

Cimetidina: La cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del CYP, causó un incremento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando se la administró conjuntamente con SILDENAFIL (50 mg) a voluntarios sanos.

Eritromicina: Cuando se administró una dosis única de 100 mg de SILDENAFIL junto con eritromicina, un inhibidor específico 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).

Saquinavir: 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 SILDENAFIL (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 140% en la C_{max} del sildenafil y un


 LABORATORIA FARMACEUTICA GROUP S.A.
 Dina Kancelowski
 Gerente General


 LABORATORIA FARMACEUTICA GROUP S.A.
 Farm. Berta M. Hamburg
 M.N. 15807
 DIRECTORA TECNICA



aumento del 210% en la AUC del sildenafil. SILDENAFIL no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir.

Ketoconazol, itraconazol: Es esperable que los inhibidores más fuertes del CYP 3A4, como el ketoconazol, o el itraconazol, presenten efectos aún 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).

Rifampicina: Puede esperarse que la administración concomitante de inductores del CYP 3A4, como la rifampicina, reduzca los niveles de sildenafil en plasma.

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

Ritonavir: En un 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 SILDENAFIL (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 300% (de 4 veces) en la Cmax 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. SILDENAFIL no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir.

Otros: 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.

Efectos de SILDENAFIL 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 (IC₅₀ > 150 nM). Dadas las concentraciones plasmáticas máximas del sildenafil, de aproximadamente 1 µM a continuación de las dosis recomendadas, es improbable que SILDENAFIL altere la depuración de los sustratos de dichas isoenzimas.

Estudios in vivo: Cuando SILDENAFIL 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 con la tolbutamida (250 mg) o la warfarina (40 mg), ambas metabolizadas por el CYP 2C9.

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

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Diana Kuchcenajski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Bernd M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA

REACCIONES ADVERSAS

Durante los estudios clínicos llevados a cabo en todo el mundo, SILDENAFIL 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 SILDENAFIL (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 experimentales, los fenómenos adversos informados por los pacientes que recibían SILDENAFIL 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 SILDENAFIL se ingirió en la forma recomendada (según necesidad) se informaron los siguientes fenómenos adversos en estudios clínicos de dosis flexibles controlados con placebo.

Efectos adversos informados por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con sildenafil y mas frecuentes con droga que con placebo en estudios PRN de fases II / III con dosis flexibles

Efecto adverso	Porcentaje de pacientes que informaron efectos adversos (%)	
	SILDENAFIL (N = 734)	PLACEBO (N = 725)
cefalea	16%	4%
rubor facial	10%	1%
dispepsia	7%	2%
congestión nasal	4%	2%
infección del tracto urinario	3%	2%
visión anormal +	3%	0%
diarrea	3%	1%
mareos	2%	1%
rash	2%	1%

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
 Lic. Diana Kancepolski
 Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
 Farm. Berta M. Hamburg
 M.N. 15807
 DIRECTORA TECNICA



+ Visión anormal: Leve y transitoria, predominantemente en forma de matices en la visión de los colores, pero también sensibilidad aumentada a la luz, o visión borrosa. En estos estudios, sólo 1 paciente abandonó debido a visión anormal.

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. No se informaron casos de priapismo.

Los eventos que se mencionan a continuación se presentaron en < 2% de los pacientes de estudios clínicos controlados; la relación causal con SILDENAFIL 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: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, acufenos, 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.

SOBREDOSIFICACION

En estudios de dosis únicas de hasta 800 mg realizados en voluntarios sanos, las reacciones adversas fueron similares a los observados con dosis menores pero con una incidencia mayor.

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Lic. Erika Kanczowski
Gerente General

LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Beata M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA

2499
FOLIO
A06
RECEBIDA
POSADAS

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: (01) 4962-6666 / 4962-2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION

SILDENAFIL 50 mg: Envases con 1, 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos masticables.

CONSERVACIÓN: Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

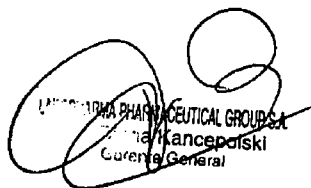
Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....


Laboratorio Krolton Pharma de Labopharma Pharmaceutical Group S.A. -Balboa 351
- Capital Federal

Elaborado en: Calle 145 N° 1547 – Berazategui
y/o Virgilio 844/856 - CABA

Directora Técnica: Berta M. Hamburg – Farmacéutica

Fecha última revisión: --/--


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP S.A.
Berta M. Hamburg
Directora General


LABOPHARMA PHARMACEUTICAL GROUP SA
Farm. Berta M. Hamburg
M.N. 15807
DIRECTORA TECNICA