



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

DISPOSICIÓN Nº

6 0 0 8

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES,

01 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008904-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FIRMEL / CITRATO DE SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg, aprobada por Certificado Nº 47.282.

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

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



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

DISPOSICIÓN N° **6008**

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.


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

Por ello:

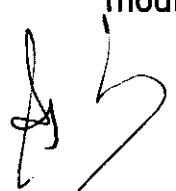
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FIRMEL / CITRATO DE SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg; aprobada por Certificado N° 47.282 y Disposición N° 4136/98, propiedad de la firma CRAVERI S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 17 a 25, 26 a 34 y 35 a 43.

 ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4136/98 los prospectos autorizados por las fojas 17 a 25 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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





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

DISPOSICIÓN Nº **6 0 0 8**

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.282 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008904-10-7

DISPOSICION Nº **6 0 0 8**

js

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.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6008** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.282 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CRAVERI S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FIRMEL / CITRATO DE SILDENAFIL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4136/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005104-98-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4136/98.-	Prospectos de fs. 17 a 25, 26 a 34 y 35 a 43, corresponde desglosar de fs. 17 a 25.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma CRAVERI S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.282 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....de 2010

Expediente Nº 1-0047-0000-008904-10-7

DISPOSICIÓN Nº **6008**

js

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



PROYECTO DE PROSPECTO

FIRMEL

6008

CITRATO DE SILDENAFIL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Citrato de sildenafil (*) 70,24 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina; fosfato dibásico de calcio; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; Opadry II/A; índigo carmín laca aluminica 35%; polietilenglicol 6000.

(*) Equivalente a 50 mg de sildenafil.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Es un inhibidor selectivo del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)-fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE5).

INDICACIONES

Tratamiento de la disfunción eréctil.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

El mecanismo fisiológico de erección del pene involucra la liberación de óxido nítrico (NO) en el cuerpo cavernoso durante la estimulación sexual. El NO activa la enzima guanilato ciclasa, la cual produce un incremento de los niveles de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), produciendo la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso y permitiendo la afluencia de sangre. El sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre el cuerpo cavernoso humano, pero mejora el efecto del óxido nítrico (NO) por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), responsable de la degradación de cGMP en el cuerpo cavernoso. Cuando la estimulación sexual causa liberación local de NO, la inhibición de PDE5 por el sildenafil causa el incremento de los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso, resultando en la relajación del músculo liso y la entrada de la sangre al cuerpo cavernoso. El sildenafil, a las dosis recomendadas, no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

Estudios *in vitro* han mostrado que el sildenafil es selectivo para PDE5. Su efecto es más potente sobre PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 80 veces que para PDE1, >1000 veces que para PDE2, PDE3 y PDE4). Es aproximadamente 4000 veces más

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

José Luis Milone
APODERADO



selectivo para PDE5 frente a PDE3; esto es importante porque aquella PDE está involucrada en el control de la contractilidad cardíaca. El sildenafil es sólo alrededor de 10 veces más potente para PDE5 comparado con PDE6, una enzima que se encuentra en la retina. Se piensa que esta baja selectividad es la base de las anomalías relacionadas con la visión de colores observada con mayores dosis o niveles plasmáticos. (ver Farmacodinamia).

Farmacodinamia

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

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

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


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

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

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

Farmacocinética

El sildenafil se absorbe rápidamente después de la administración oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 40%. Su farmacocinética está relacionada con la dosis en dosis superiores a las recomendadas. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente citocromo P450 3A4) y se convierte en un metabolito activo con propiedades similares al sildenafil matriz. Ambos, el sildenafil y su metabolito, tienen una vida media terminal de alrededor de 4 horas.


Dr. Rubén A. J. Minci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO

Absorción y distribución: El sildenafil se absorbe rápidamente. Las máximas concentraciones plasmáticas luego de una dosis oral en ayunas, se alcanzan a los 20 ó 30 minutos (media 60 minutos). Cuando el citrato de sildenafil, se toma con una comida rica en grasas, la velocidad de absorción se reduce, con una demora media en $T_{máx}$ de 60 minutos y una reducción media en $C_{máx}$ del 29%. El volumen de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}) para sildenafil es de 105 L, indicando una distribución dentro de los tejidos. El sildenafil y su principal metabolito circulante N-desmetil se unen ambos a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de la droga.

Metabolismo y excreción: El sildenafil es metabolizado predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas, CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria). El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil, y es también posteriormente metabolizado. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por la PDE similar al sildenafil y una potencia *in vitro* por PDE5 de aproximadamente 50% de la droga madre original. Las concentraciones en plasma de este metabolito son aproximadamente el 40% de las vistas para el sildenafil, de modo que el metabolito es responsable de un 20% de los efectos farmacológicos del sildenafil.

Después de la administración oral o intravenosa, el sildenafil es excretado como metabolitos predominantemente en las heces (aproximadamente 80% de la dosis administrada oralmente) y en menor cantidad por orina (aproximadamente 13% de la dosis administrada).

FARMACOCINÉTICA DE POBLACIONES ESPECIALES

Geriatría: Estudios en voluntarios sanos añosos (65 años o más) mostraron un metabolismo reducido de sildenafil, con concentraciones libres en plasma aproximadamente 40% mayores que en los voluntarios sanos jóvenes (18-45 años).


Insuficiencia renal: En voluntarios con insuficiencia renal leve ($CL_{cr} = 50-80$ ml/min) y moderada ($CL_{cr} = 30-49$ ml/min), la farmacocinética de una única dosis oral de sildenafil (50 mg) no fue alterada. En voluntarios con insuficiencia renal severa ($CL_{cr} < 30$ ml/min) el metabolismo de sildenafil fue reducido, resultando en aproximadamente el doble de la AUC y la $C_{máx}$, comparado con personas de la misma edad sin insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática (tipo A y B), el metabolismo de sildenafil fue reducido, resultando en un incremento de AUC (84%) y $C_{máx}$ (47%), comparado con personas sanas de la misma edad sin insuficiencia hepática.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En estudios clínicos se demostró la efectividad del citrato de sildenafil en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, en relación con placebo actuando sobre la


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO

capacidad de realizar actividades sexuales y en muchos casos, específicamente, sobre la capacidad de lograr y mantener una erección suficiente para mantener una actividad sexual satisfactoria.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes es de 50 mg, según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. De todas maneras, FIRMEL puede ser tomado entre las 4 horas y hasta media hora antes de la actividad sexual. Basado en la efectividad y la tolerancia, la dosis puede ser incrementada hasta un máximo recomendado de 100 mg o disminuida a 25 mg. La frecuencia máxima recomendada en la dosis es de una vez al día.

Considerando los casos asociados con un aumento de los niveles plasmáticos de sildenafil: edad mayor a 65 años, insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min), uso concomitante de inhibidores potentes de citocromo P450 3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg en estos pacientes.

ADVERTENCIAS

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 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.

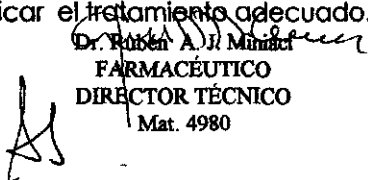
CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes del comprimido.

El citrato de sildenafil puede potenciar el efecto hipotensor de los nitratos y, por consiguiente, su administración a pacientes que reciban concomitantemente nitratos orgánicos en cualquier forma, está contraindicada.

PRECAUCIONES

GENERALES: Al momento del diagnóstico de disfunción eréctil, debe realizarse una historia clínica y un examen físico completos, para determinar posibles causas subyacentes e identificar el tratamiento adecuado.


Dr. Roberto A. J. Minuti
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO

Hay un grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual, por lo tanto, los médicos deberían considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, antes de iniciar el tratamiento para la disfunción eréctil.

Los tratamientos para la disfunción eréctil deben ser administrados con precaución, en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis de cuerpos cavernosos o enfermedad de Peyronie) o en pacientes que tienen condiciones que pueden predisponerlos al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

La seguridad y eficacia de las combinaciones de sildenafil con otros tratamientos para la disfunción eréctil no han sido estudiadas. Por lo tanto, el uso de tales tratamientos combinados no está recomendado.

El citrato de sildenafil no tiene efecto sobre el tiempo de coagulación, cuando se lo toma solo o con aspirina. Estudios *in vitro* con plaquetas humanas indican que el sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico (un donante de óxido nítrico). No hay información fehaciente sobre la administración de sildenafil a pacientes con desórdenes de sangrado o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, FIRMEL debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Una minoría de pacientes afectados por retinitis pigmentosa heredada, tiene desórdenes genéticos de las fosfodiesterasas retinianas. No hay información segura sobre la administración de sildenafil a los pacientes con retinitis pigmentosa. Por tal motivo, FIRMEL debe ser administrado con cuidado en estos pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS


EFFECTOS DE OTRAS DROGAS SOBRE EL CITRATO DE SILDENAFIL

Estudios *in vitro*: El metabolismo del sildenafil es principalmente intermediado por las isoformas del citocromo P450 (CYP), 3A4 (ruta principal) y 2C9 (ruta secundaria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el metabolismo del sildenafil.

Estudios *in vivo*: La cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del citocromo P450, causa un incremento del 56% en las concentraciones plasmáticas de sildenafil cuando fue administrado conjuntamente con sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

Cuando una dosis única de 100 mg de sildenafil fue administrada con eritromicina, un inhibidor específico CYP3A4, en estado estacionario (500 mg durante 5 días), la exposición sistémica del sildenafil (AUC), aumentó el 182%.

Con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como ketoconazol, itraconazol o mibefradil se puede esperar un efecto aún mayor. Los datos de la población de pacientes en estudios clínicos indicaron una reducción en el metabolismo de sildenafil cuando éste es coadministrado con inhibidores de CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina o


Dr. Rubén A. Y. Mimacci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO

cimetidina). Puede esperarse que la coadministración de inductores de CYP3A4, como rifampicina, pueda disminuir los niveles plasmáticos de sildenafil.

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

Los datos farmacocinéticos de pacientes en estudios clínicos no mostraron efecto sobre la farmacocinética de sildenafil, inhibidores de CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), inhibidores de CYP2D6 (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de ACE, bloqueantes de canales de calcio. El AUC del metabolito activo N-desmetil sildenafil, se incrementó el 62% por curva y diuréticos ahorradores de potasio y el 102% por beta-bloqueantes no específicos. No se espera que estos efectos sobre el metabolito tengan consecuencias clínicas.

EFFECTOS DE CITRATO DE SILDENAFIL SOBRE OTRAS DROGAS

Estudios *in vitro*

El sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC₅₀ >150 μ M).

Con las concentraciones plasmáticas pico del sildenafil de aproximadamente 1 μ M después de la dosis recomendada, es poco probable que el sildenafil pueda alterar el metabolismo de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios *in vivo*

No se hallaron interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg) los cuales son ambos metabolizados por CYP2C9.

El sildenafil (50 mg) no potenció el incremento de tiempo de coagulación causado por aspirina (150 mg).


El sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con un nivel medio máximo de alcohol en sangre de 0,08%.

No se observó interacción del sildenafil (100 mg) cuando se lo administró conjuntamente con amlodipina en pacientes hipertensos. La reducción adicional media de la presión sanguínea supina (sistólica: 8 mmHg; diastólica: 7 mmHg) fue similar en magnitud a la observada en voluntarios sanos a los que se les administró solamente sildenafil.


No se observó diferencia en el perfil de los efectos colaterales, en pacientes que tomaban sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DISMINUCIÓN DE LA FERTILIDAD

El sildenafil no tuvo efectos carcinogénicos cuando se administró por 24 meses a ratas, a una dosis total de exposición a la droga (AUC) para el sildenafil no ligado y su principal metabolito, de 29 y 42 veces, para ratas machos y hembras respectivamente, las



Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



José Luis Milone
APODERADO



exposiciones observadas en hombres recibiendo la Dosis Máxima Recomendada en Humanos (MRHD) de 100 mg. El sildenafil no fue carcinogénico cuando se administró a ratones durante 18 - 21 meses, a dosis de hasta la Dosis Máxima Tolerada (MDT) de 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos, en mg/m².

El sildenafil fue negativo en estudios *in vitro* en bacterias y en células de ovario del hamster chino para detectar mutagenicidad, y en estudios *in vitro* sobre linfocitos humanos y en ensayos *in vivo* en micronúcleos de ratones para detectar clastogenicidad.

No hubo disminución de la fertilidad en ratas que tomaron sildenafil hasta 60 mg/kg/día por 36 días para hembras y 102 días para machos, a una dosis produciendo un valor de AUC de más de 25 veces el AUC en el hombre.

No hubo efectos en la movilidad ni la morfología del esperma después de dosis individuales de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

EMBARAZO, AMAMANTAMIENTO, USO PEDIÁTRICO

FIRMEL no está indicado en recién nacidos, niños o mujeres.

Embarazo: No hay evidencia de efecto teratogénico, 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 Dosis Máxima Recomendada en Humanos, en mg/m², en un sujeto de 50 kg.

En el estudio del desarrollo pre - y postnatal de ratas, no se observaron efectos adversos cuando la dosis fue de 30 mg/kg/día durante 36 días. En ratas no preñadas, el AUC a esta dosis fue de alrededor de 20 veces el AUC en humanos.

No hay estudios adecuados y bien controlados, con sildenafil en mujeres embarazadas.

REACCIONES ADVERSAS

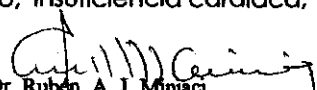
En ensayos clínicos controlados por placebo, con dosis flexible, se informaron las siguientes reacciones adversas por $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con citrato de sildenafil y más frecuentemente en la droga que en el placebo:

Jaqueca: 16%, rubor: 10%, dispepsia: 7%, congestión nasal: 4%, infección urinaria: 3%, visión anormal (leve y transitoria): 3%, diarrea: 3%, mareo: 2%, erupción: 2%.

Los siguientes hechos ocurrieron en $< 2\%$ de los pacientes en ensayos clínicos controlados:

Generales: Edema facial, reacciones de fotosensibilidad, shock, astenia, dolor, escalofríos, caídas accidentales, dolor abdominal, reacciones alérgicas, dolor de pecho, lesión accidental.

Cardiovascular: Angina de pecho, bloqueo AV, migraña, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, electrocardiograma anormal y cardiomiopatía.



Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Már. 4980



José Luis Milone
APODERADO

Digestivas: Vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, sequedad bucal, alteración de función hepática, hemorragia rectal, gingivitis.

Sangre y linfáticos: Anemia y leucopenia.

Metabolismo y nutrición: Sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacciones de hipoglucemia, hipematremia.

Musculoesquelético: Artritis, artrosis, mialgias, ruptura tendinosa, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Nervioso: Ataxia, hipertonia, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, sueño anormal, disminución de los reflejos, hipoestesia.

Respiratorio: Asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, incremento de expectoración, incremento de la tos.

Piel y anexos: Urticaria, herpes simple, prurito, sudor, úlceras de piel, dermatitis por contacto, dermatitis exfoliativa.

Sentidos especiales: Midriasis, conjuntivitis, fotofobia, finitus, dolor ocular, hipoacusia, dolor de oído, hemorragia ocular, catarata, ojo seco.

Urogenital: Cistitis, nocturia, polaquiuria, agrandamiento mamario, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital y anorgasmia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Con dosis individuales de hasta 800 mg, en voluntarios sanos, los efectos adversos fueron similares a los observados con dosis menores, pero los índices de incidencia fueron mayores.

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis tratada.

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

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

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

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

TRATAMIENTO ORIENTATIVO INICIAL DE LA SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosis, deben adoptarse medidas de soporte standard, según se requiera. No se espera que la diálisis renal acelere el clearance, ya que el sildenafil está altamente unido a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina.


PRESENTACIONES

Envases conteniendo 2, 4, 6, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO



6008



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.

Certificado N° 47.282

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.


Arengreen 830 - (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5167-0555 - Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: / /.....


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980


José Luis Milone
APODERADO