



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-30755098-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-30755098-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SAVANT PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ALMAXIMO y ALMAXIMO MASTICABLE / SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A SILDENAFIL), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SILDENAFIL CITRATO EQUIVALENTE A SILDENAFIL 25 mg - 50 mg – 100 mg; y COMPRIMIDOS MASTICABLES / SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A SILDENAFIL BASE 50 mg) 70,225 mg; aprobada por Certificado N° 51.735.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALMAXIMO y ALMAXIMO MASTICABLE / SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A SILDENAFIL), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SILDENAFIL CITRATO EQUIVALENTE A SILDENAFIL 25 mg - 50 mg – 100 mg; y COMPRIMIDOS MASTICABLES / SILDENAFIL CITRATO (EQUIVALENTE A SILDENAFIL BASE 50 mg) 70,225 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-70576658-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-70576443-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-70576400-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-70576329-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-70576195-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-70576168-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-73317185-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-73323676-APN-DERM#ANMAT; los nuevos proyectos de prospecto obrantes en los documentos IF-2021-70577308-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-73324033-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.735, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-30755098-APN-DGA#ANMAT

ab

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL 100 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Lote

Vencimiento

Contenido: 10 comprimidos

NOTA: Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

SAVANT PHARM S.A.
Merisot Hemisidero
Aprobado

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL FOGGETTO
FARMACEUTICO M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT PRIM COMP REC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:34:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:34:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL 50 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Lote

Vencimiento

Contenido: 10 comprimidos

NOTA: Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

SAVANT PHARM S.A.
Merisot Hemisferio
Appt. 1000

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL FOGGETTO
FARMACEUTICO S.M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT PRIM COMP REC 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:40 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL

Comprimidos recubiertos de 50 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil Citrato (equivalente a Sildenafil 50 mg) 70,24 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina; Fosfato Bicálcico Anhidro; Croscarmelosa Sódica; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de Titanio; Talco; Polietilenglicol 6000; Laca Aluminica Indigo Carmín CI 73015.

POSOLOGÍA: Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN: No exponer a temperaturas mayores de 30°C.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial R.N N° 19 km 204, Córdoba, C.P.: X2432AB

Director Técnico: Cristian Dal Poggetto – Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51.735

Elaborado en Argentina.

En Bolivia: Importado y Distribuido por HANSA LTDA. R.S. II-41641/2017

Venta Bajo Receta Médica

En Paraguay: Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.406.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° 24655-01-EF.

NOTA: Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Venta bajo Receta.

En caso de sobredosis: Recurrir al Centro Nacional de Toxicología sito en General Santos casi T. Mongelós, Tel. 220.418

Lote:

Vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
Mariano Invernizio
Apoderado

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTI
FARMACÉUTICO-M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

***NOTA:** Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT SEC COMP REC 50mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:28 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL

Comprimidos recubiertos de 25 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil Citrato (equivalente a Sildenafil 25 mg) 35,12 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina; Fosfato Bicálcico Anhidro; Croscarmelosa Sódica;

Estearato de Magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de Titanio; Talco; Polietilenglicol 6000; Laca Aluminica Indigo Carmín CI 73015.

POSOLOGÍA: Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN: No exponer a temperaturas mayores de 30°C.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial R.N N° 19 km 204, Córdoba, C.P.: X2432AB

Director Técnico: Cristian Dal Poggetto – Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51.735

Elaborado en Argentina.

Lote:

Vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
Marketing
#poderecia

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO - M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

NOTA: Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

***NOTA:** Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT SEC COMP REC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:33:08 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

ALMAXIMO MASTICABLE **SILDENAFIL 50 mg** **Comprimidos Masticables**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 comprimido masticable

Fórmula:

Cada comprimido masticable contiene:

Sildenafil citrato (equivalente a sildenafil base 50 mg).....70,225 mg

Excipientes: Instacoat Mask; celulosa microcristalina; sorbitol; dióxido de silicio coloidal; sucralosa; mentol; talco; esencia menta; estearato de magnesio.

Posología: Ver prospecto interno.

Conservación: Conservar a una temperatura entre 15°C y 30°C.

Vía de administración: Oral

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

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N° 19, Km 204, Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51735

Elaborado en Argentina

En Bolivia: Importado y Distribuido por HANSA LTDA.

R.S. II-70218/2019

Receta Médica

En Paraguay Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.,

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.408.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° 24624-01-EF.

Venta Bajo Receta.

En caso de sobredosis: Recurrir al Centro Nacional de Toxicología
sito en General Santos casi T. Mongelós, Tel. 220.418

Lote:

vencimiento:

Nota: El mismo texto acompañará la presentación conteniendo 2, 4, 6, 10, 20, 30 y 60 comprimidos masticables.

SAVANT PHARM S.A.
Meriol Inertrial
Aprobado

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M.P. 51735
DIRECTOR

IF-2020-31403230-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT SEC COMP MAST

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:21 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ALMAXIMO MASTICABLE

SILDENAFIL 50 mg

Comprimidos Masticables

Vía de administración: Oral

Lote

Vencimiento

Contenido: 10 comprimidos

NOTA: Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 2, 4, 6, 10, 20, 30 y 60 comprimidos masticables.

SAVANT PHARM S.A.
Merisot Hemina
Aprobada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL FOGGETTO
FARMACEUTICO A.M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT PRIM COMP MAST

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:07 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

ALMAXIMO MASTICABLE **SILDENAFIL 50 mg** **Comprimidos Masticables**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 1 comprimido masticable

Fórmula:

Cada comprimido masticable contiene:

Sildenafil citrato (equivalente a sildenafil base 50 mg).....70,225 mg

Excipientes: Instacoat Mask; celulosa microcristalina; sorbitol; dióxido de silicio coloidal; sucralosa; mentol; talco; esencia menta; estearato de magnesio.

Posología: Ver prospecto interno.

Conservación: Conservar a una temperatura entre 15°C y 30°C.

Vía de administración: Oral

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

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N° 19, Km 204, Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51735

Elaborado en Argentina

En Bolivia: Importado y Distribuido por HANSA LTDA.

R.S. II-70218/2019

Receta Médica

En Paraguay Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.,

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.408.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° 24624-01-EF.

Venta Bajo Receta.

En caso de sobredosis: Recurrir al Centro Nacional de Toxicología
sito en General Santos casi T. Mongelós, Tel. 220.418

Lote:

vencimiento:

Nota: El mismo texto acompañará la presentación conteniendo 2, 4, 6, 10, 20, 30 y 60 comprimidos masticables.

SAVANT PHARM S.A.
Meriol Inertrial
Aprobado

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M.P. 51735
DIRECTOR

IF-2020-31403230-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT SEC COMP MAST

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:32:21 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL

Comprimidos recubiertos de 100 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil Citrato (equivalente a Sildenafil 100 mg) 140,50 mg

Excipientes: celulosa microcristalina; fosfato bicalcico anhidro; Croscarmelosa Sódica; dióxido de silicio coloidal; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; talco; polietilenglicol; laca aluminica indigo carmín C.I. 73015.

POSOLÓGIA: Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN: No exponer a temperaturas mayores de 30°C.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial R.N N° 19 km 204, Córdoba, C.P.: X2432AB

Director Técnico: Cristian Dal Poggetto – Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.735

Elaborado en Argentina.

En Bolivia: Importado y Distribuido por HANSA LTDA. R.S. II-51642/2019

Venta Bajo Receta Médica

En Paraguay: Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.406.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° 24661-01-EF.

Venta bajo Receta.

***NOTA:** Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos*

En caso de sobredosis: Recurrir al Centro Nacional de Toxicología
sito en General Santos casi T. Mongelós, Tel. 220.418

Lote:

Vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
Mariano Insuñza
Apoderado

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTI
FARMACÉUTICO-M.P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

***NOTA:** Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT SEC COMP REC 100mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.11 15:18:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.11 15:18:33 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ALMAXIMO

SILDENAFIL 25 mg

Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Lote

Vencimiento

Contenido: 10 comprimidos

***NOTA:** Rótulos con idéntica leyenda se utilizarán para los envases con 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.*





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 ROT PRIM COMP REC 25mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.11 15:27:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.11 15:27:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ALMAXIMO

SILDENAFIL

Comprimidos recubiertos 25, 50 y 100 mg.

Vía de Administración: Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

Comprimidos recubiertos 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil citrato (equivale a Sildenafil base 25 mg)..... 35,12 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 69 mg; fosfato bicálcico anhidro 36 mg; croscarmelosa sódica 8 mg; estearato de magnesio 1,88 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 1,50 mg; dióxido de titanio 1 mg; talco 0,50 mg; polietilenglicol 6000 0,375 mg; laca alumínica índigo carmín CI 73015 0,157 mg.

Comprimidos recubiertos 50 mg

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil citrato (equivale a Sildenafil base 50 mg)70,24 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 132 mg; fosfato bicálcico anhidro 72 mg; croscarmelosa sódica 16 mg; dióxido de silicio coloidal 6 mg; estearato de magnesio 3,76 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3 mg; dióxido de titanio 2 mg; talco 1 mg; polietilenglicol 6000 0,75 mg; laca alumínica índigo carmín CI 73015 0,315 mg.

Comprimidos recubiertos 100 mg

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Sildenafil citrato (equivalente a 100 mg de Sildenafil base) 140,50 mg

Excipientes: celulosa microcristalina c.s.p. 600 mg; fosfato bicálcico anhidro 139,5 mg; Croscarmelosa Sódica 32 mg; dióxido de silicio coloidal 8 mg; estearato de magnesio 12 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 6 mg; dióxido de titanio 4 mg; talco 2 mg; polietilenglicol 6000 1,5 mg; laca alumínica índigo carmín C.I. 73015 0,63 mg.

Acción terapéutica:

Vasodilatador, inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil, en adultos con disfunción eréctil en hombres, que es la incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

Acción farmacológica:

El mecanismo fisiológico de la erección del pene implica la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual.

El óxido nítrico activa la enzima guanilato ciclasa la cual incrementa los niveles de guanosina monofosfato cíclica (CMPc), produciendo relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos y permitiendo mayor afluencia de sangre. Sildenafil aumenta el efecto del óxido nítrico por inhibición de la fosfodiesterasa 5 en los cuerpos cavernosos incrementando el flujo de sangre.

Farmacocinética:

El fármaco es rápidamente absorbido luego de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta del 40%. Es eliminado predominantemente por metabolismo hepático convertido en metabolito activo con propiedades similares al sildenafil. Tanto el sildenafil como su metabolito, tienen una vida media de alrededor de 4 horas. La concentración plasmática máxima se obtiene en 30 a 120 minutos (en promedio 60 minutos) después de la dosis oral. La ingesta conjunta con alimentos de alto contenido graso reduce la absorción de la droga. La ligadura de las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración total de la droga. Luego de la administración oral e intravenosa, sildenafil es excretado como metabolitos, predominantemente por las heces (aproximadamente 80% de la dosis oral administrada) y la parte restante por la orina (aproximadamente 13% de la dosis oral administrada). En pacientes de 65 años o mayores, el clearance de sildenafil se redujo con una concentración plasmática 40% mayor que en pacientes jóvenes de 18 a 45 años. En voluntarios con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min) o moderada (clearance de creatinina 30-49 ml/min) la farmacocinética de una dosis oral única de sildenafil (50mg) no resultó alterada. En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), el clearance del sildenafil se redujo resultando aproximadamente el doble de AUC y C_{máx} comparado con voluntarios sanos. En pacientes con cirrosis hepática, el clearance del sildenafil se redujo, resultando un aumento en AUC (84%) y C_{máx} (47%) comparado con sujetos sanos.

Posología:

En general la dosis recomendada es de 50 mg; tomada, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. Sin embargo, puede tomarse también en cualquier momento entre 4 horas y media hora previa a la actividad sexual. Teniendo en cuenta la efectividad y tolerancia, la dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 100 mg o disminuida hasta 25 mg diarios. La dosis máxima diaria es de 1 comprimido por día.

Contraindicaciones:

Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Concordando con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP, se demostró que sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos y, por lo tanto, su administración a pacientes que están usando concurrentemente nitratos orgánicos, ya sea en forma regular o irregular, está contraindicada.

Está contraindicado en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo, pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave) y en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. o que padezcan una rara enfermedad ocular hereditaria (tal como retinitis pigmentosa).

Pacientes que hayan padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o ataque al corazón, o si tienen la tensión arterial baja.

Advertencias:

Es importante la realización de exámenes físicos completos y revisión de la historia clínica de cada paciente para determinar el tratamiento adecuado.

Deberá advertirse a los pacientes que el uso del medicamento no protege contra enfermedades de transmisión sexual (incluido HIV) y por lo tanto, deberán tomarse las medidas protectoras necesarias.

Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil, tadalafil o vardenafil (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 – PDE 5) se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice de excavación/disco (“disco apretado”, en el fondo de ojo), edad por encima de 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y la NOIA-NA. El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos mientras está tomando inhibidores PDE5 (incluyendo sildenafil, tadalafil o vardenafil, según corresponda), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.

En pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente existe un potencial riesgo cardíaco debido a la actividad sexual. Por lo tanto, generalmente no deben realizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido el sildenafil, en hombres en los cuales no es aconsejable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente. Sildenafil posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (disminución media máxima de 8,4/5,5 mmHg). Aunque en la mayoría de los pacientes este efecto no debería traer consecuencias, antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían estar afectados por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual.

No hay estudios clínicos controlados sobre la seguridad y eficacia de sildenafil en los grupos siguientes en los cuales, en caso de prescribirse, se debe tener precaución:

- Pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, o arritmia con riesgo de vida tratada en los últimos 6 meses.

- Pacientes con hipotensión (TA < 90/50) o hipertensión (TA > 170/110) de reposo.
- Pacientes con falla cardíaca o enfermedad arterial coronaria que causa angina inestable.
- Pacientes con retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen un desorden genético de las fosfodiesterasas retinales). Aunque en poca frecuencia, han sido reportados casos de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas). En caso de una erección mayor de 4 horas, se debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida de la potencia permanente.

La administración concomitante de ritonavir aumenta marcadamente la concentración sérica de sildenafil (aumenta 11 veces el AUC. En estos casos se debe tener precaución.

Los datos sobre los pacientes expuestos a altas dosis de sildenafil son limitados. Las molestias visuales ocurren más comúnmente con altas concentraciones de sildenafil. En algunos voluntarios sanos expuestos a altas dosis de sildenafil (200 a 800 mg) se reportaron: Disminución de la visión, síncope y erecciones prolongadas. Para reducir el riesgo de efectos adversos en pacientes que están tomando ritonavir, se recomienda una disminución de la dosis de sildenafil (ver interacciones, Reacciones adversas y Posología).

Precauciones:

El médico deberá evaluar el estado cardiovascular del paciente antes de indicar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil. Los medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil deberán usarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas o peneanas (angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes predispuestos al priapismo, anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia. La seguridad y eficacia de la combinación de sildenafil con otros tratamientos de la disfunción eréctil no ha sido fehacientemente comprobada por lo que no se recomienda el uso conjunto. Utilizar con precaución en pacientes con desórdenes de coagulación, úlcera péptica activa o pacientes con rinitis pigmentaria. Para que el sildenafil sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. Para el caso de retinitis pigmentosa, el medicamento está contraindicado.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad:

Sildenafil no fue carcinogénico cuando fue administrado a ratas durante 24 meses a una dosis que resultó, en una exposición sistémica total (AUCs) al sildenafil no unido y su principal metabolito, de 29 y 42 veces, para ratas macho y hembra respectivamente, las exposiciones observadas en humanos que recibieron la máxima dosis recomendada de 100 mg. Sildenafil no fue carcinogénico cuando fue administrado a ratones durante 18 - 21 meses en dosis de 10 mg/kg/día (máxima dosis tolerada), aproximadamente 0,6 veces la máxima dosis recomendada para humanos sobre una base mg/m².

Sildenafil dio negativo los ensayos in vitro, bacterianos y de células de ovario de hámster Chinese, para detectar mutagénesis, y también los ensayos en linfocitos humanos in vitro y de micronúcleo de ratón in vivo, para detectar clastogenicidad.

No hubo deterioro de la fertilidad en ratas que recibieron hasta 60 mg/kg/día de sildenafil, durante 36 días en hembras y durante 102 días en machos, una dosis que da un AUC de más de 25 veces el AUC para humanos hombres.

No hubo efectos sobre la motilidad o la morfología del esperma después de dosis orales únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

En pacientes con tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipertensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla.

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad en pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa. Por lo tanto, se debe administrar a estos pacientes sólo tras la evaluación del beneficio-riesgo.

Embarazo, lactancia y uso pediátrico:

Sildenafil no está indicado para lactantes, niños o mujeres.

Interacciones medicamentosas:

Efectos de otras drogas sobre sildenafil:

Estudios in vitro: El metabolismo de sildenafil está mediado principalmente por isoformas del citocromo P450 (CYP) 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía accesoria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir la depuración de sildenafil.

Estudios in vivo: Cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del CYP, causó un aumento del 56% en las concentraciones de sildenafil en plasma, en voluntarios sanos. Cuando una dosis única de 100 mg de sildenafil fue administrada con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces al día, durante 5 días), hubo un aumento del 182% en el AUC de sildenafil. Además, la coadministración del inhibidor de la proteasa de HIV saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en estado de equilibrio (1200 mg, 3 veces por día) con sildenafil (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento de 140% en la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil y un aumento del 210% en la AUC del sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir (ver Posología). Se cree que inhibidores más potentes del CYP3A4 como ketoconazol o itraconazol tendrán mayores efectos; datos poblacionales de estudios clínicos indicaron una reducción en la depuración de sildenafil cuando fue coadministrado con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, o cimetidina). La coadministración con ritonavir, que es un potente inhibidor del P450, en estado de equilibrio (400 mg 2 veces por día) con sildenafil (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 300% (4 veces) en la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil y un aumento del 1000% (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 marcado efecto del ritonavir sobre la amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir. Aunque no se ha estudiado la interacción del sildenafil con otros inhibidores de la proteasa, se puede esperar que su uso concomitante aumente los niveles de sildenafil.

La administración concomitante de inductores del CYP3A4, como rifampin, puede disminuir los niveles de sildenafil en plasma.

Dosis simples de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectan la biodisponibilidad de sildenafil.

Los datos farmacocinéticos obtenidos de estudios clínicos mostraron que los siguientes grupos de drogas no afectaron la farmacocinética del sildenafil: inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la reabsorción

de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales del calcio. El AUC del metabolito activo, N-desmetil sildenafil, aumentó un 62% por diuréticos de asa y ahorradores de potasio y un 102% por beta-bloqueantes no específicos. No es de esperarse que estos efectos sobre el metabolito tengan consecuencias clínicas.

Efectos de sildenafil sobre otras drogas:

Estudios in vitro: Sildenafil es un débil inhibidor de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (CI₅₀ > 150 μM). Con picos plasmáticos de sildenafil de aproximadamente 1 μM, después de las dosis recomendadas, es improbable que se altere la depuración de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios in vivo: No fueron demostradas interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), siendo ambas drogas metabolizadas por el CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento en el tiempo de sangrado causado por 150 mg de aspirina.

Sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con niveles promedio máximos de alcohol en sangre de 0,08%.

Cuando se coadministraron 100 mg de sildenafil con amlodipina a pacientes hipertensos, la reducción adicional promedio sobre la presión sanguínea supina fue de 8 mmHg (sistólica) y 7 mmHg (diastólica). El análisis de los datos de seguridad no mostró diferencia en el perfil de efectos colaterales en pacientes que recibieron sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

Uso pediátrico, embarazo, lactancia:

No se indica el uso en niños y/o mujeres.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado. Importante: sólo el 2,5% de los pacientes debió suspender el tratamiento, y este porcentaje fue similar al observado con placebo (2,3%). En orden decreciente, se observó: dolor de cabeza, rubor, dispepsia, congestión nasal, infecciones del tracto urinario, trastornos visuales, diarrea, vértigos, rash cutáneo.

Otras reacciones de menor incidencia, fueron: infecciones del tracto respiratorio, dolor de espalda, estados gripales y artralgia. Se reportaron otros efectos adversos en menos del 2% de pacientes, pero no se ha establecido con seguridad su relación con el uso del sildenafil, tales como: generales: edema facial, reacciones de fotosensibilidad, shock, astenia, dolores, escalofríos, caídas accidentales, dolores de tórax, lesiones.

Cardiovasculares: angina pectoris, bloqueo auriculoventricular, migrañas, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, falla cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

Digestivos: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, boca seca, test de función hepática anormales, rectorragias, gingivitis.

Hepáticas y linfáticas: anemia y leucopenia.

Metabolismo y nutrición: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacciones hipoglucémicas, hipernatremia.

Musculoesqueléticos: artritis, artrosis, mialgias, ruptura de tendones, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Nerviosos: ataxia, hipertonía, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, pesadillas, reflejos disminuidos, hipoestesia.

Respiratorios: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de esputos, tos.

Piel y anexos: urticaria, herpes simple, prurito, sudor, piel ulcerada, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

Órganos de los sentidos: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, sordera, dolor de oídos, hemorragias oculares, cataratas, ojos secos.

Urogenital: cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, agrandamiento de mamas, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital, anorgasmia.

Trastornos del oído y del laberinto: sordera súbita. En pacientes tratados con inhibidores de la PDE5 se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización.

Sobredosificación:

En estudios con voluntarios sanos de dosis simples de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a los observados con dosis menores pero los porcentajes de incidencia aumentaron.

En caso de sobredosis, deben adoptarse medidas generales y standard de mantenimiento del paciente, según se requiera. La diálisis renal no acelera la depuración, ya que sildenafil se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y no es eliminado en la orina.

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

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez –

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas - Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA) Tel.: (011) 4961 8447

En caso de sobredosis, deberá adoptarse tratamiento sintomático. No es de utilidad la diálisis renal, dado que sildenafil no se elimina por orina.

Presentación:

Comprimidos recubiertos 25 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos 50 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos 100 mg: envases conteniendo 1, 2, 3, 5, 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

Conservación:

No exponer a temperaturas mayores de 30° C.

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

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N° 19, Km 204

Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51735

Elaborado en Argentina

En Bolivia: R.S. II-41641/2017 (50 mg) y R.S. II-51642/2019 (100 mg)

Venta Bajo Receta Médica

En Paraguay: Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.406.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° XXXXX-EF.

Venta bajo Receta.

En caso de sobredosis: Recurrir al Centro Nacional de Toxicología sito en

General Santos casi T. Mongelós, Tel. 220.418

Emisión: xx/xx

Revisión: xx/xx



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 PROSP COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.04 21:39:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.04 21:39:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ALMAXIMO MASTICABLE

SILDENAFIL 50 mg

Comprimidos masticables

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Oral

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido masticable contiene:

Sildenafil citrato (equivale a sildenafil base 50 mg).....70,225 mg

Excipientes: Instacoat Mask 59,10 mg; celulosa microcristalina 81,00 mg; sorbitol 185,22 mg; dióxido de silicio coloidal 4,50 mg; sucralosa 4,00 mg; mentol 0,80 mg; talco 20,00 mg; esencia menta 5,00 mg; estearato de magnesio 13,50 mg.

Acción terapéutica:

Vasodilatador. Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) guanosina monofosfato cíclica (cGMP) específica.

Indicaciones:

Esta indicado en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Posología y forma de administración:

Para la mayoría de los pacientes, la dosis recomendada es de 50 mg, tomada según sea necesario, aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. No obstante, el producto puede ser tomado en cualquier momento desde 4 horas a ½ hora antes de la actividad sexual. Tomando como base la eficacia y tolerancia, la dosis puede ser aumentada a la máxima dosis recomendada de 100 mg o disminuida a 25 mg. La máxima frecuencia recomendada es de una toma diaria. Los comprimidos masticables pueden ser masticados o deglutidos enteros. Los siguientes factores están asociados con aumento de los niveles de sildenafil en plasma: edad > 65 años (40% de aumento en el AUC), deterioro hepático (por ej., cirrosis 80%), deterioro renal severo (depuración de la creatinina > 30 ml/min 100%) y uso concomitante de potentes inhibidores del citocromo de P450 3A4 (eritromicina, ketoconazol, itraconazol, itraconazol 200%, saquinavir 210%). Dado que niveles elevados en plasma. Pueden aumentar tanto la eficacia como la incidencia de efectos adversos, debe considerarse una dosis inicial de 25 mg en estos pacientes. Dada la extensión de la interacción en pacientes que reciben terapia simultánea con ritonavir (ver Interacciones), se recomienda que no se exceda una dosis única máxima de 25 mg de sildenafil en un período de 48 horas. Se demostró que el sildenafil potencia los efectos hipotensores que los nitratos, por lo que su administración a pacientes que emplean donantes de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma está contraindicada.

Propiedades:

Mecanismo de acción: El mecanismo de erección fisiológica del pene involucra la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual. El óxido nítrico luego activa la enzima guanilato ciclasa, que produce un aumento en los niveles de guanosina monofosfato cíclica (cGMP), produciendo la relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos y permitiendo el flujo interno de sangre. Sildenafil no tiene efecto relajante directo sobre los cuerpos cavernosos humanos, pero aumenta el efecto del óxido nítrico inhibiendo la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), que es responsable de la degradación de la cGMP. Cuando la estimulación sexual produce liberación local de ácido nítrico, la inhibición de PDE5 por sildenafil produce un aumento en los niveles de cGMP en los cuerpos

cavernosos, produciendo una relajación del músculo liso y un aumento del flujo de sangre a los mismos.

Farmacocinética y metabolismo: El sildenafil es rápidamente absorbido después de la administración oral, con una vía disponibilidad absoluta de alrededor del 40%. Su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango de dosis recomendado. El sildenafil es eliminado principalmente por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P450 3A4) y es convertido en un metabolismo activo con propiedades similares a las de la droga madre. Tanto sildenafil como el metabolito activo tienen vidas medias terminales de alrededor de 4 horas.

Absorción y distribución: Sildenafil es rápidamente absorbido. Las máximas concentraciones observadas en plasma son alcanzadas dentro de los 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) después de la dosis oral en ayunas. Cuando es ingerido con una comida rica en grasas, el porcentaje de absorción se reduce, con un retraso promedio en el $T_{m\acute{a}x}$ de 650 minutos y una reducción promedio en la $C_{m\acute{a}x}$ del 29%. El volumen promedio de distribución en estado estacionario (V_{ss}) para sildenafil es de 105 L, indicando distribución en los tejidos. La droga y su principal N-desmetil metabolito circulante, se unen aproximadamente en un 96% a las proteínas del plasma; esta unión es independiente de las concentraciones totales de la droga. Tomando como base las mediciones de sildenafil en semen voluntarios sanos 90 minutos después de la dosis, menos del 0,001% de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Metabolismo y excreción: Sildenafil es depurado predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (vía principal) y CYP2C9 (vía accesorio). El principal metabolito circulante resulta de la N-desmetilación de sildenafil, y es posteriormente metabolizada. Este metabolito tiene un perfil de selectividad PDE similar al de sildenafil y una potencia in vitro para PDE5 de aproximadamente el 50% respecto a la droga madre. Las concentraciones en plasma de este metabolito son aproximadamente del 40% respecto a las observadas para sildenafil, por lo que el metabolismo representa alrededor del 20% de los efectos farmacológicos de sildenafil. Después de la administración oral o intravenosa, sildenafil es excretada como metabolitos principalmente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor grado en la orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada). Valores similares para los parámetros farmacocinéticos fueron observados en voluntarios normales y en el grupo de los pacientes.

Farmacocinética en grupos especiales:

-Ancianos: Voluntarios ancianos sanos (65 años o más), presentaron una depuración disminuida de sildenafil, con concentraciones libres en plasma aproximadamente un 40% mayores a las observadas en voluntarios sanos más 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 sola dosis oral de sildenafil (50 mg) no fue alterada. En voluntarios con insuficiencia renal severa ($Cl_{cr} = < 30$ ml/min), se produjo la depuración de sildenafil, produciendo aproximadamente el doble del AUC y de la $C_{m\acute{a}x}$ en comparación con voluntarios con edades similares sin insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: En voluntarios que cirrosis hepática (Chile-Pugh A y B), la depuración del sildenafil fue reducida, resultando aumentados el AUC (84%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (47%) en comparación con voluntarios con edades similares sin insuficiencia hepática.

Precauciones:

General: Se debe llevar a cabo una cuidadosa historia médica y examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil, determinar las potenciales causas e identificar el tratamiento adecuado.

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

Los agentes para el tratamiento de la disfunción eréctil deben ser utilizados con precaución

en pacientes con deformación anatómica del pene (como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes que tienen condiciones que pueden predisponerlos a priapismo (como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

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

Sildenafil no tiene efecto sobre el tiempo de sangría cuando es tomado solo o con aspirina. Los estudios in vitro con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato de sodio (un donante de óxido nítrico). No hay información sobre la seguridad de la administración de sildenafil a pacientes con desórdenes hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por lo tanto, sildenafil debe ser administrado con precaución a estos pacientes.

Información para pacientes:

El profesional debe discutir con los pacientes la contraindicación del uso concomitante del producto con nitratos orgánicos.

El uso del producto no ofrece protección contra enfermedades transmitidas sexualmente. Debe aconsejarse a los pacientes sobre las medidas de protección necesarias contra las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la fertilidad:

Sildenafil no fue carcinogénico cuando fue administrado a ratas durante 24 meses a una dosis que resultó, en una exposición sistémica total (AUCs) al sildenafil no unido y su principal metabolito, de 29 y 42 veces, para ratas macho y hembra respectivamente, las exposiciones observadas en humanos que recibieron la máxima dosis recomendada de 100 mg. Sildenafil no fue carcinogénico cuando fue administrado a ratones durante 18 - 21 meses en dosis de 10 mg/kg/día (máxima dosis tolerada), aproximadamente 0,6 veces la máxima dosis recomendada para humanos sobre una base mg/m^2 .

Sildenafil dio negativo los ensayos in vitro, bacterianos y de células de ovario de hámster Chinese, para detectar mutagénesis, y también los ensayos en linfocitos humanos in vitro y de micronúcleo de ratón in vivo, para detectar clastogenicidad.

No hubo deterioro de la fertilidad en ratas que recibieron hasta 60 mg/kg/día de sildenafil, durante 36 días en hembras y durante 102 días en machos, una dosis que da un AUC de más de 25 veces el AUC para humanos hombres.

No hubo efectos sobre la motilidad o la morfología del esperma después de dosis orales únicas de 100 mg de sildenafil en voluntarios sanos.

En pacientes con tratamiento con un alfabloqueante, ya que la administración simultánea de ambos fármacos puede producir hipertensión sintomática en un pequeño número de pacientes más susceptibles de padecerla.

Estudios con plaquetas humanas indican que sildenafil potencia el efecto antiagregante del nitroprusiato sódico in vitro. No existen datos de seguridad en pacientes con trastornos hemorrágicos o con úlcera péptica activa, por lo tanto, se debe administrar a éstos pacientes sólo tras la evaluación del beneficio-riesgo.

Uso durante el embarazo, Lactancia y Niños:

El producto no está indicado en recién nacidos, niños o mujeres.

Embarazo categoría B: No se observó evidencia de teratogénesis, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas y conejos que recibieron hasta 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Estas dosis representan, respectivamente, alrededor de 20 y 40 veces la máxima dosis recomendada en humanos sobre la base de mg/m^2 en un sujeto de 50 kg. En un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas, la dosis que no presentó efectos adversos fue de 30 mg/kg/día administrada durante 36 días. En la rata no preñada, el AUC a esta dosis fue alrededor de 20 veces el AUC para humanos. No hay estudios adecuados y bien controlados con sildenafil en mujeres embarazadas.

Uso en ancianos: Voluntarios sanos de más de 65 años de edad presentaron una depuración reducida del sildenafil (ver farmacocinética). Debido a que elevados niveles plasmáticos pueden aumentar la eficacia e incidencia de efectos adversos, debería considerarse una dosis inicial de 25 mg (ver Posología).

Interacciones medicamentosas:

Efectos de otras drogas sobre sildenafil:

Estudios in vitro: El metabolismo de sildenafil está mediado principalmente por isoformas del citocromo P450 (CYP) 3A4 (vía principal) y 2C9 (vía accesoria). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir la depuración de sildenafil.

Estudios in vivo: Cimetidina (800 mg), un inhibidor no específico del CYP, causó un aumento del 56% en las concentraciones de sildenafil en plasma, en voluntarios sanos. Cuando una dosis única de 100 mg de sildenafil fue administrada con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en estado estacionario (500 mg dos veces al día, durante 5 días), hubo un aumento del 182% en el AUC de sildenafil. Además, la coadministración del inhibidor de la proteasa de HIV saquinavir, también un inhibidor del CYP3A4, en estado de equilibrio (1200 mg, 3 veces por día) con sildenafil (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento de 140% en la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil y un aumento del 210% en la AUC del sildenafil. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del saquinavir (ver Posología). Se cree que inhibidores más potentes del CYP3A4 como ketoconazol o itraconazol tendrán mayores efectos; datos poblacionales de estudios clínicos indicaron una reducción en la depuración de sildenafil cuando fue coadministrado con inhibidores del CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, o cimetidina). La coadministración con ritonavir, que es un potente inhibidor del P450, en estado de equilibrio (400 mg 2 veces por día) con sildenafil (dosis única de 100 mg) resultó en un aumento del 300% (4 veces) en la $C_{m\acute{a}x}$ del sildenafil y un aumento del 1000% (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 marcado efecto del ritonavir sobre la amplia gama de sustratos del P450. El sildenafil no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del ritonavir. Aunque no se ha estudiado la interacción del sildenafil con otros inhibidores de la proteasa, se puede esperar que su uso concomitante aumente los niveles de sildenafil.

La administración concomitante de inductores del CYP3A4, como rifampin, puede disminuir los niveles de sildenafil en plasma.

Dosis simples de antiácidos (hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio) no afectan la biodisponibilidad de sildenafil.

Los datos farmacocinéticos obtenidos de estudios clínicos mostraron que los siguientes grupos de drogas no afectaron la farmacocinética del sildenafil: inhibidores del CYP2C9 (como tolbutamida, warfarina), inhibidores del CYP2D6 (como inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los canales del calcio. El AUC del metabolito activo, N-desmetil sildenafil, aumentó un 62% por diuréticos de asa y ahorradores de potasio y un 102% por beta-bloqueantes no específicos. No es de esperarse que estos efectos sobre el metabolito tengan consecuencias clínicas.

Efectos de sildenafil sobre otras drogas:

Estudios in vitro: Sildenafil es un débil inhibidor de las isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 ($CI_{50} > 150 \mu M$). Con picos plasmáticos de sildenafil de aproximadamente $1 \mu M$, después de las dosis recomendadas, es improbable que se altere la depuración de los sustratos de estas isoenzimas.

Estudios in vivo: No fueron demostradas interacciones significativas con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), siendo ambas drogas metabolizadas por el CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento en el tiempo de sangrado causado por 150 mg de aspirina.

Sildenafil (50 mg) no potenció el efecto hipotensor del alcohol en voluntarios sanos con niveles promedio máximos de alcohol en sangre de 0,08%.

Cuando se coadministraron 100 mg de sildenafil con amlodipina a pacientes hipertensos, la reducción adicional promedio sobre la presión sanguínea supina fue de 8 mmHg (sistólica) y 7 mmHg (diastólica). El análisis de los datos de seguridad no mostró diferencia en el perfil de efectos colaterales en pacientes que recibieron sildenafil con y sin medicación antihipertensiva.

Advertencias:

En pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente existe un potencial riesgo cardíaco debido a la actividad sexual. Por lo tanto, generalmente no deben realizarse tratamientos para la disfunción eréctil, incluido el sildenafil, en hombres en los cuales no es aconsejable la actividad sexual debido a su estado cardiovascular subyacente. Sildenafil posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que resultan en descensos transitorios de la presión sanguínea supina en voluntarios sanos (disminución media máxima de 8,4/5,5 mmHg). Aunque en la mayoría de los pacientes este efecto no debería traer consecuencias, antes de prescribir sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente podrían estar afectados por tales efectos vasodilatadores, especialmente en combinación con la actividad sexual. No hay estudios clínicos controlados sobre la seguridad y eficacia de sildenafil en los grupos siguientes en los cuales, en caso de prescribirse, se debe tener precaución:

- Pacientes que han sufrido infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, o arritmia con riesgo de vida tratada en los últimos 6 meses.

- Pacientes con hipotensión (TA < 90/50) o hipertensión (TA > 170/110) de reposo.

- Pacientes con falla cardíaca o enfermedad arterial coronaria que causa angina inestable.

- Pacientes con retinitis pigmentosa (una minoría de estos pacientes tienen un desorden genético de las fosfodiesterasas retinales). Aunque poca frecuencia, han sido reportados casos de erecciones prolongadas de más de 4 horas y priapismo (erecciones dolorosas de más de 6 horas). En caso de una erección mayor de 4 horas, se debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede ocurrir daño del tejido peneano y pérdida de la potencia permanente.

La administración concomitante de ritonavir aumenta marcadamente la concentración sérica de sildenafil (aumenta 11 veces el AUC. En estos casos se debe tener precaución.

Los datos sobre los pacientes expuestos a altas dosis de sildenafil son limitados. Las molestias visuales ocurren más comúnmente con altas concentraciones de sildenafil. En algunos voluntarios sanos expuestos a altas dosis de sildenafil (200 a 800 mg) se reportaron: Disminución de la visión, síncope y erecciones prolongadas. Para reducir el riesgo de efectos adversos en pacientes que están tomando ritonavir, se recomienda una disminución de la dosis de sildenafil (ver interacciones, Reacciones adversas y Posología).

Luego de la comercialización de drogas tales como sildenafil, tadalafil o vardenafil (inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 – PDE 5) se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice de excavación/ disco (“disco apretado”, en el fondo de ojo), edad por encima de 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y la NOIA-NA.

El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos, mientras está, tomando inhibidores PDE5 (incluyendo sildenafil, tadalafil o

ildenafil, según corresponda), deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.

Contraindicaciones:

Pacientes con conocida hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes del producto.

Concordando con sus conocidos efectos sobre la vía del óxido nítrico/cGMP, se demostró que sildenafil potencia los efectos hipotensores de los nitratos y, por lo tanto, su administración a pacientes que están usando concurrentemente nitratos orgánicos, ya sea en forma regular o irregular, está contraindicada.

Está contraindicado en hombres a los que la actividad sexual esté desaconsejada (por ejemplo, pacientes con disfunciones cardiovasculares graves tales como angina inestable o insuficiencia cardíaca grave) y en pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica o que padezcan una rara enfermedad ocular hereditaria (tal como retinitis pigmentosa).

Pacientes que hayan padecido recientemente un accidente isquémico cerebral o ataque al corazón, o si tienen la tensión arterial baja.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado. Importante: sólo el 2,5% de los pacientes debió suspender el tratamiento, y este porcentaje fue similar al observado con placebo (2,3%). En orden decreciente, se observó: dolor de cabeza, rubor, dispepsia, congestión nasal, infecciones del tracto urinario, trastornos visuales, diarrea, vértigos, rash cutáneo.

Otras reacciones de menor incidencia, fueron: infecciones del tracto respiratorio, dolor de espalda, estados gripales y artralgia. Se reportaron otros efectos adversos en menos del 2% de pacientes, pero no se ha establecido con seguridad su relación con el uso del sildenafil, tales como: generales: edema facial, reacciones de fotosensibilidad, shock, astenia, dolores, escalofríos, caídas accidentales, dolores de tórax, lesiones.

Cardiovasculares: angina pectoris, bloqueo auriculoventricular, migrañas, síncope, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, hipotensión postural, isquemia miocárdica, trombosis cerebral, paro cardíaco, falla cardíaca, electrocardiograma anormal, cardiomiopatía.

Digestivos: vómitos, glositis, colitis, disfagia, gastritis, gastroenteritis, esofagitis, estomatitis, boca seca, test de función hepática anormales, rectorragias, gingivitis.

Hepáticas y linfáticas: anemia y leucopenia.

Metabolismo y nutrición: sed, edema, gota, diabetes inestable, hiperglucemia, edema periférico, hiperuricemia, reacciones hipoglucémicas, hipernatremia.

Musculoesqueléticos: artritis, artrosis, mialgias, ruptura de tendones, tenosinovitis, dolor óseo, miastenia, sinovitis.

Nerviosos: ataxia, hipertensión, neuralgia, neuropatía, parestesia, temblor, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, pesadillas, reflejos disminuidos, hipoestesia.

Respiratorios: asma, disnea, laringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, aumento de esputos, tos.

Piel y anexos: urticaria, herpes simple, prurito, sudor, piel ulcerada, dermatitis de contacto, dermatitis exfoliativa.

Órganos de los sentidos: midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus, dolor ocular, sordera, dolor de oídos, hemorragias oculares, cataratas, ojos secos.

Urogenital: cistitis, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, agrandamiento de mamas, incontinencia urinaria, eyaculación anormal, edema genital, anorgasmia.

Trastornos del oído y del laberinto: sordera súbita. En pacientes tratados con inhibidores de la PDE5 se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición durante los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización.

Sobredosificación:

En estudios con voluntarios sanos de dosis simples de hasta 800 mg, los efectos adversos fueron similares a los observados con dosis menores pero los porcentajes de incidencia aumentaron.

En caso de sobredosis, deben adoptarse medidas generales y standard de mantenimiento del paciente, según se requiera. La diálisis renal no acelera la depuración, ya que sildenafil se une en alto porcentaje a las proteínas plasmáticas y no es eliminado en la orina.

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

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 4961 8447

Presentación:

Envases conteniendo 1, 2, 4, 6, 10, 20, 30 y 60 comprimidos masticables.

Conservación:

Conservar a una temperatura entre 15°C y 30°C.

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

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

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.

Complejo Industrial RN N° 19, km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 51735

En Paraguay Importado por Savant Pharm Paraguay S.A.,

Benjamin Constant 835, Asunción.

Regente Farm. Livia Ortellado, R.P.N°2.408.

Aut. por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Cert. N° xxxx-xx-EF.

Venta Bajo Receta .

En caso de sobredosis: recurrir al Centro Nacional de Toxicología
sito en General Santos casi T. Mongelós.: Tel. 220.418
En Bolivia: RS II-70218/2019
Receta médica

Emisión:
Revisión:
Lote:

Vencimiento:

SAVANT PHARM S.A.
Marisol Inamine
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO-M.P. 6121
DIRECTOR TECNICO


anmat
INAMINE Marisol
CUIL 27246167414


anmat
DAL POGGETTO Cristian
CUIL 20246140325





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-30755098 PROSP COMP MAST

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.11 15:27:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.11 15:28:00 -03:00