



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

DISPOSICIÓN N° **1315**

BUENOS AIRES, 28 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010537-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO 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.

5
Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de ESTADOS UNIDOS, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, 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).

17



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

DISPOSICIÓN N° **1315**

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

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.

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.

5,



DISPOSICIÓN N° **1315**

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

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

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 ALVOPRES y nombre/s genérico/s SILDENAFIL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO 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.



DISPOSICIÓN N° 1315

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

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

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. Inscríbase 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 N°:1-0047-0000-010537-12-4

DISPOSICIÓN N°: 1315

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1 3 1 5

Nombre comercial: ALVOPRES

Nombre/s genérico/s: SILDENAFIL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Calle 4 N° 1429, La Plata, Provincia de Buenos Aires.

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

§, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ALVOPRES.

Clasificación ATC: G04BE03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) TIPIFICADA COMO GRADO FUNCIONAL II Y III DE LA OMS, PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE EJERCICIO. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA E HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA CON ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO. POBLACION PEDIATRICA: TRATAMIENTO DE PACIENTES



1315

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

PEDIATRICOS DE 1 A 17 AÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN TERMINOS DE MEJORA DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO O DE HEMODINAMICA PULMONAR EN HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA E HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIACA CONGENITA.

Concentración/es: 20 mg de SILDENAFIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILDENAFIL 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.16 mg, POVIDONA 2.16 mg, ESENCIA DE MENTA 5.4 mg, POVIDONA RETICULADA 7.56 mg, SUCRALOSA 1.08 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.08 mg, MANITOL C.S.P. 108 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: envases con 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1 3 1 5**

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 Nº

1315

Orsingher

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



1315



PROYECTO DE RÓTULO

Alvopres Sildenafil Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA
Contenido 10 Comprimidos

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene:

Sildenafil	20,00 mg
Excipientes:	
Sucralosa	1,08 mg
Povidona Reticulada	7,56 mg
Povidona	2,16 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,08 mg
Esencia de Menta	5,40 mg
Estearato de Magnesio	2,16 mg
Manitol c.s.p.....	108,00 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248, Buenos Aires, Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella, Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429, La Plata, Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

LABORATORIOS BAGÓ
NADINEA HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Mz. 11.832



1315

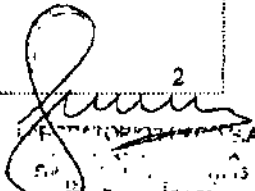
Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

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

NOTA: Los envases conteniendo 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90 y 100 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

LABORATORIOS RAGÓ
NADINA M. RYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


2
FARMACEUTICA S.A.
13



13.15
62
REG. N.º 13.15
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

PROYECTO DE RÓTULO

Alvopres Sildenafil Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA
Contenido 500 Comprimidos

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene:

Sildenafil	20,00 mg
Excipientes:	
Sucralosa	1,08 mg
Povidona Reticulada	7,56 mg
Povidona	2,16 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,08 mg
Esencia de Menta	5,40 mg
Estearato de Magnesio	2,16 mg
Manitol c.s.p.	108,00 mg

Posología: según prescripción médica

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com.ar

LABORATORIOS BAGÓ
NADINNA CHRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
A
11.832



1315

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

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

NOTA: Los envases conteniendo 1000 Comprimidos, llevarán el mismo texto.

USO HOSPITALARIO

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. TRYCIUK
FARMACEUTICA
M.3. 11.832



PROYECTO DE PROSPECTO

Alvopres Sildenafil Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene:

Sildenafil	20,00 mg
Excipientes:	
Sucralosa	1,08 mg
Povidona Reticulada	7,56 mg
Povidona	2,16 mg
Anhídrido Silícico Coloidal	1,08 mg
Esencia de Menta	5,40 mg
Estearato de Magnesio	2,16 mg
Manitol c.s.p.....	108,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Vasodilatador. Inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. Código ATC: G04B E03.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

Población pediátrica

Tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar. Se ha demostrado eficacia en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Efectos farmacodinámicos").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa específica tipo 5 (PDE5), que es la enzima responsable de la degradación del monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).

Además de la presencia de esta enzima en los cuerpos cavernosos del pene, la PDE5 está presente en la vasculatura pulmonar. Sildenafil, por tanto, eleva el GMPc en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar produciendo relajación. En pacientes con

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA G. ESTEVEZ
FARMACÉUTICA
C.A. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
N. D. NA. M. HRYCNIK
COORD. CTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832

hipertensión pulmonar esto puede llevar a vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios in vitro han mostrado que Sildenafil es selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (10 veces mayor que sobre la PDE6, que participa en el mecanismo de fototransducción en la retina, 80 veces mayor que sobre la PDE1 y 700 veces mayor que sobre la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 11).

Particularmente, Sildenafil es 4000 veces más selectivo por la PDE5 que por la PDE3, la isoforma fosfodiesterasa específica del AMPc relacionada con el control de la contractilidad cardíaca.

Sildenafil causa una disminución leve y transitoria en la presión arterial sistémica que, en la mayoría de los casos, no se traduce en efectos clínicos. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión sistémica, el cambio medio desde la basal en las tensiones sanguíneas sistólica y diastólica fue una reducción de 9,4 mmHg y 9,1 mmHg, respectivamente. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, se observaron menos efectos sobre la presión sistémica (una reducción de 2 mmHg tanto en la presión sistólica como diastólica). Con la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día, no se han observado reducciones de la presión sistólica o diastólica.

Dosis únicas orales de Sildenafil de hasta 100 mg en voluntarios sanos no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG. Tras la administración crónica de 80 mg tres veces al día en pacientes con hipertensión pulmonar arterial no se comunicaron efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

En un ensayo sobre los efectos hemodinámicos de una dosis oral única de 100 mg de Sildenafil en 14 pacientes con cardiopatía coronaria grave (CC) (> 70% de estenosis de al menos una arteria coronaria), las tensiones sanguíneas sistólica y diastólica en reposo se redujeron en un 7 % y 6 %, respectivamente comparadas con la basal. La presión sanguínea sistólica pulmonar media se redujo en un 9 %.

Sildenafil no evidenció efectos sobre el gasto cardíaco, ni alteró al flujo sanguíneo en las arterias coronarias estenosadas.

En algunos pacientes, se han detectado diferencias leves y transitorias en la discriminación del color (azul / verde), cuando se utilizó la prueba de tinción Farnsworth-Munsell 100, una hora después de administrar una dosis de 100 mg, sin que se produjeran efectos evidentes a las dos horas de la administración. El mecanismo postulado para este cambio en la discriminación de color se relaciona con la inhibición de la PDE6, que participa en la cascada de fototransducción de la retina.

Sildenafil no tiene efectos sobre la agudeza visual o sensibilidad al contraste. En un ensayo controlado con placebo de pequeño tamaño en pacientes con degeneración macular temprana documentada (n=9), se demostró que Sildenafil (dosis única, 100 mg) no produjo cambios significativos en las pruebas visuales realizadas (agudeza visual, test de Amsler, discriminación de los colores estimulados por las luces de tráfico, perímetro de Humphrey y fotoestrés).

Eficacia y seguridad clínica

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo en 278 pacientes con hipertensión pulmonar, HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo (ETC) y

HAP tras reparación quirúrgica de lesiones cardíacas congénitas. Se asignaron aleatorizadamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo, 20 mg de Sildenafil, 40 mg de Sildenafil u 80 mg de Sildenafil, tres veces al día. De los 278 pacientes aleatorizados, 277 pacientes recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación. La población del ensayo consistía en 68 hombres (25 %) y 209 mujeres (75 %) con una edad media de 49 años (rango: 18-81 años) y distancia basal en la prueba de 6 minutos de marcha entre 100 y 450 metros inclusive (media: 344 metros). 175 pacientes (63 %) incluidos fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, 84 (30 %) fueron diagnosticados de HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) y 18 (7 %) de los pacientes fueron diagnosticados de HAP tras reparación quirúrgica de enfermedades cardíacas congénitas. La mayoría de los pacientes pertenecía a la Clase Funcional II de la OMS (107/277; 39 %) o III (160/277; 58 %) con una distancia basal media en la prueba de 6 minutos de marcha, de 378 metros y de 326 metros respectivamente; un menor número eran de la Clase I (1/277; 0,4 %) o IV (9/277; 3 %) en el inicio. No se estudiaron pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 45 % o un acortamiento de la fracción ventricular izquierda < 20 %.

Se añadió Sildenafil (o placebo) al tratamiento de base de los pacientes que incluía una combinación de anticoagulantes, digoxina, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos u oxígeno. No se permitió, como terapia añadida, el uso de prostaciclina, análogos de la prostaciclina y antagonistas de los receptores de la endotelina así como tampoco de los suplementos de arginina. Se excluyó del ensayo a los pacientes en los que previamente había fracasado bosentan.

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde la basal, en la distancia de marcha de 6 minutos en la semana 12. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la distancia de marcha de 6 minutos en todos (3) los grupos que recibían dosis de Sildenafil en comparación con placebo. Los aumentos, corregidos con placebo, en la distancia de marcha eran 45 metros ($p < 0,0001$), 46 ($p < 0,0001$) y 50 metros ($p < 0,0001$) con 20 mg, 40 mg y 80 mg de Sildenafil respectivamente. No hubo diferencias significativas en los efectos entre las dosis de Sildenafil.

Cuando se analizaron, de acuerdo con la clase funcional de la OMS, se observó un aumento estadísticamente significativo en la distancia recorrida en 6 minutos (DR6M) del grupo tratado con dosis de 20 mg. Se observaron unos aumentos de la DR6M frente a placebo para las clases II y III, de 49 metros ($p=0,0007$) y 45 metros ($p=0,0031$) respectivamente.

La mejoría en la distancia de la marcha era visible tras 4 semanas de tratamiento y este efecto se mantuvo durante las semanas 8 y 12. Los resultados fueron generalmente concordantes en los subgrupos de acuerdo con la distancia de marcha, etiología (HAP primaria y asociada a ETC), clase funcional de la OMS, sexo, raza, situación, presión arterial pulmonar media (PAPm) y el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP).

Los pacientes que recibían cualquier dosis de Sildenafil alcanzaron una reducción estadísticamente significativa en la PAPm en comparación con los tratados con placebo. El efecto del tratamiento, corregido con placebo, fue $-2,7$ mmHg ($p=0,04$) con 20 mg de Sildenafil tres veces al día. No hubo evidencia de diferencia en el efecto entre 20 mg de Sildenafil y las dosis más altas ensayadas. El cambio medio desde la basal para la resistencia vascular pulmonar (RVP) era -122 dina.s/cm² para 20 mg de Sildenafil tres veces al día. El porcentaje de reducción a las 12 semanas con 20 mg de Sildenafil en la

RVP (11,2 %) era proporcionalmente mayor que la reducción en la resistencia vascular sistémica (RVS) (7,2%). Se desconoce el efecto de Sildenafil sobre la mortalidad.

Datos de supervivencia a largo plazo

Los pacientes que se incluyeron en el estudio pivotal eran candidatos para entrar en un estudio de extensión, abierto, a largo plazo. En el estudio pivotal, un total de 207 pacientes fueron tratados con Sildenafil, y se evaluó su supervivencia a largo plazo durante un mínimo de 3 años. En esta población, las estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia a los 1, 2 y 3 años fueron de 96 %, 91 % y 82 %, respectivamente. La supervivencia de los pacientes tipificados como clase funcional II de la OMS desde el inicio hasta 1, 2 y 3 años fue de 99 %, 91 % y 84 %, respectivamente y de los pacientes tipificados como la clase funcional III de la OMS desde el inicio hasta 1, 2 y 3 años fue de 94 %, 90 % y 81 %, respectivamente.

Eficacia en pacientes adultos con HAP (cuando se utiliza en combinación con epoprostenol)

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 267 pacientes con HAP que estaban estabilizados con epoprostenol intravenoso. Los pacientes con HAP incluidos padecían hipertensión arterial pulmonar primaria (212/267, 79 %) y HAP asociada con ETC (55/267, 21 %). Al inicio la mayoría de los pacientes estaban tipificados como grado funcional II (68/267, 26 %) o III (175/267, 66 %) de la OMS; pocos pacientes estaban tipificados como grado funcional I (3/267, 1 %) o IV (16/267, 6 %) de la OMS; en pocos pacientes (5/267, 2 %) se desconocía el grado funcional de la OMS. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o Sildenafil (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg, pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día) cuando se utilizaba en combinación con epoprostenol intravenoso.

La variable principal de eficacia era el cambio desde el inicio hasta la semana 16 en la prueba de marcha de 6 minutos. Hubo un beneficio estadísticamente significativo en la prueba de marcha de 6 minutos para Sildenafil comparado con placebo. Se observó un aumento en la distancia recorrida, corregida con placebo, de 26 metros a favor de Sildenafil (95 % IC: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). En los pacientes que inicialmente alcanzaban una distancia de marcha ≥ 325 metros, el efecto del tratamiento era de 38,4 metros a favor de Sildenafil mientras que en los pacientes que inicialmente recorrían una distancia de paseo <325 metros, el efecto del tratamiento fue de 2,3 metros a favor de placebo. En los pacientes con HAP primaria, el efecto del tratamiento fue de 31,1 metros comparados con 7,7 metros en los pacientes con HAP asociada a ETC. La diferencia en los resultados entre los subgrupos aleatorizados puede deberse al azar, en vista al limitado tamaño de la muestra.

Los pacientes tratados con Sildenafil alcanzaron una reducción significativamente estadística de la PAPm en comparación con los tratados con placebo. Se observó un efecto medio del tratamiento, corregido con placebo, de -3,9 mmHg a favor de Sildenafil (95 % IC: -5,7; -2,1) ($p=0,00003$). El tiempo hasta empeoramiento clínico era una variable secundaria que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición del primer acontecimiento de empeoramiento clínico (muerte, trasplante pulmonar, inicio del tratamiento con bosentan o un deterioro clínico que requiriese un cambio en el tratamiento con epoprostenol). El tratamiento con Sildenafil retrasó significativamente el tiempo hasta empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo ($p=0,0074$). Veintitrés sujetos sufrieron acontecimientos de empeoramiento

clínico en el grupo placebo (17,6 %) en comparación con 8 sujetos en el grupo de Sildenafil (6,0 %).

Población pediátrica

Un total de 234 sujetos de edades entre 1 y 17 años fueron tratados en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo de grupos paralelos de rango de dosis. Los sujetos (38 % varones y 62 % mujeres) tenían un peso corporal ≥ 8 kg, y tenían hipertensión arterial pulmonar primaria (HPP 33 %), o HAP secundaria a enfermedad congénita del corazón (shunt sistémico pulmonar 36 %, reparación quirúrgica 30 %); 63 de los 234 pacientes (27 %) eran < 7 años (dosis baja de Sildenafil = 2; dosis media = 17; dosis alta = 28; placebo = 16) y 171 de los 234 pacientes (73 %) tenían 7 años o más (dosis baja de Sildenafil = 40; dosis media = 38; y dosis alta = 49; placebo = 44).

La mayoría de los sujetos tenían clase funcional I (75/234; 32 %) o II de la OMS (120/234; 51 %) en la basal; menos pacientes tenían clase funcional III (35/234, 15 %) o IV (1/234; 0,4 %); en unos pocos pacientes (3/234; 1,3 %), se desconocía la clase funcional de la OMS.

Los pacientes eran *naïve* a tratamientos específicos para la HAP y no se permitió en el estudio el uso de prostaciclina, análogos de la prostaciclina y antagonistas de los receptores de endotelina, ni de suplementos de arginina, nitratos, alfa-bloqueantes e inhibidores potentes del CYP450 3A4.

El objetivo primario del estudio era evaluar la eficacia de 16 semanas del tratamiento crónico con Sildenafil oral en sujetos pediátricos para mejorar la capacidad de ejercicio medida por el test de ejercicio cardiopulmonar (ECP) en sujetos que estaban lo bastante desarrollados para realizar el test ($n = 115$). Las variables secundarias incluían monitorización hemodinámica, evaluación de síntomas, clase funcional de la OMS, cambios en el tratamiento basal y determinaciones de la calidad de vida. Los sujetos fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento de Sildenafil con regímenes de dosis baja (10 mg), media (10-40 mg) o alta (20-80 mg) de Sildenafil administrado tres veces al día, o placebo. Las dosis realmente administradas en cada grupo dependieron del peso corporal (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La proporción de sujetos que recibieron medicación de soporte al inicio (anticoagulantes, digoxina, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos y/o oxígeno) fue similar en los grupos de Sildenafil combinados (47,7 %) y grupo tratados con placebo (41,7 %).

La variable principal fue el porcentaje de cambio corregido con placebo en el VO2 pico desde la basal hasta la semana 16 evaluado por el test de ECP en los grupos combinados de dosis (ver Tabla). Un total de 106 de 234 sujetos (45%) fueron evaluados por el test ECP, que incluía aquellos niños ≥ 7 años y con un desarrollo capaz de realizar el test. Los niños < 7 años (dosis combinadas de Sildenafil=47; placebo=16) sólo fueron evaluados para las variables secundarias. Los volúmenes medios basales del consumo pico de oxígeno (VO2) fueron comparables en todos los grupos de tratamiento de Sildenafil (17,37 a 18,03 ml/kg/min) y ligeramente superior en el grupo tratado con placebo (20,02 ml/kg/min).

Los resultados del análisis principal (grupos de dosis combinados *versus* placebo) no fueron estadísticamente significativos ($p=0,056$) (ver Tabla). La diferencia estimada entre la dosis media de Sildenafil y placebo fue de 11,33 % (IC 95 %: 1,72 a 20,94) (ver Tabla).

Porcentaje de cambio corregido con placebo en el VO2 pico por grupo de tratamiento activo

Grupo de tratamiento	Diferencia estimada	Intervalo de confianza del 95%
Dosis baja (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Dosis media (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Dosis alta (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Grupos de dosis combinados (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 para el grupo de placebo

Estimados basados en el ANCOVA con ajustes para las covarianzas del VO2 máximo en la basal, etiología y grupo de peso.

Se observaron mejorías relacionadas con la dosis en el índice de resistencia vascular pulmonar (IPVR) y presión arterial pulmonar media (PAPm). Los grupos de dosis media y alta de Sildenafil mostraron reducciones del IPVR comparados con placebo, del 18 % (IC 95 %: 2 %; 32 %) y 27 % (IC 95 %: 14 %; 39 %), respectivamente; mientras que el grupo de dosis baja no mostró diferencia significativa con placebo (diferencia del 2 %). Los grupos de dosis media y alta de Sildenafil mostraron cambios en la PAPm respecto a la basal en comparación con placebo, de -3,5 mmHg (IC 95 %: -8,9; 1,9) y -7,3 mmHg (IC 95 %: -12,4; -2,1), respectivamente; mientras que el grupo de dosis baja mostró poca diferencia con placebo (diferencia de 1,6 mmHg). Se observaron mejorías en el índice cardíaco en los tres grupos de Sildenafil sobre placebo, 10 %, 4 % y 15 % para los grupos de dosis baja, media y alta, respectivamente.

Sólo se demostraron mejorías significativas en la clase funcional en los sujetos con dosis alta de Sildenafil comparados con los de placebo. Los cocientes de Odds para los grupos de dosis baja, media y alta de Sildenafil comparados con placebo fueron de 0,6 (IC 95 %: 0,18; 2,01), 2,25 (IC 95 %: 0,75; 6,69) y 4,52 (IC 95 %: 1,56; 13,10), respectivamente.

Datos de la extensión a largo plazo: los sujetos que entraron en el estudio controlado con placebo se eligieron para entrar en una extensión aleatorizada, a largo plazo con una fase inicial ciega seguida por la administración en abierto de Sildenafil utilizando los grupos de dosis baja, media y alta. Se permitieron titulaciones de dosis.

A partir de un corte de datos > 7 años después del inicio del estudio, se notificaron 31 muertes, tanto durante el tratamiento como durante el seguimiento de supervivencia. La incidencia de muertes en los grupos de dosis alta, media y baja fueron de 17 % (17 de 100), 12 % (9 de 74) y 9 % (5 de 55) respectivamente. Ninguna de las muertes fue considerada por el investigador como relacionada con el tratamiento. La mayoría de las muertes se asoció con clases funcionales III o IV en el inicio y con una etiología de

hipertensión pulmonar primaria. La estimación de supervivencia de Kaplan-Meier a los 2 años, en aquellos sujetos ≤ 20 kg de peso en el inicio, se estimó que era del 100 % y del 94 % en los sujetos de los grupos de dosis media y alta, respectivamente.

Estos datos a largo plazo no identifican un beneficio de supervivencia adicional con las dosis altas de Sildenafil en comparación con las dosis más bajas en pacientes pediátricos con HAP, por tanto, no se recomiendan dosis altas de Sildenafil en pacientes pediátricos con HAP (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se evaluó el VO₂ pico un año después del inicio del estudio controlado con placebo. De los sujetos tratados con Sildenafil cuyo desarrollo permitía realizar el test ECP, en 50/85 sujetos (59 %) no se evidenció ningún deterioro del VO₂ máximo desde el inicio. De forma similar, 123 de 174 sujetos (71 %) que habían recibido Sildenafil durante el estudio controlado con placebo habían mantenido o mejorado su clase funcional de la OMS al año.

Farmacocinética

Absorción

Sildenafil se absorbe rápidamente. Tras la administración oral, en estado de ayuno, se observan concentraciones plasmáticas máximas entre 30 y 120 minutos (mediana de 60 minutos) post-dosis. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 41 % (rango del 25 al 63 %). Tras la administración oral tres veces al día de Sildenafil, el ABC y C_{máx} aumentaron en proporción a la dosis en el rango de 20 - 40 mg. Tras la administración de dosis orales de 80 mg tres veces al día, se observaron niveles plasmáticos de Sildenafil superiores a los proporcionales a la dosis. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la biodisponibilidad oral de Sildenafil tras 80 mg tres veces al día fue un 43 % (90 % IC: 27 % ; 60 %) mayor comparada con las dosis inferiores.

Cuando Sildenafil se administra con alimentos, la velocidad de absorción disminuye con un retraso medio en el t_{máx} de 60 minutos y una reducción media en la C_{máx} del 29 %. No obstante, el grado de absorción no se vio significativamente afectado (el ABC se redujo en un 11 %).

Distribución

El volumen medio de distribución (V_{dss}) en estado de equilibrio para Sildenafil es de 105 l, indicando una distribución tisular del fármaco. Tras la administración de dosis orales de 20 mg tres veces al día, la concentración plasmática máxima total media de Sildenafil en el estado de equilibrio es aproximadamente 113 ng/ml. Sildenafil y su metabolito principal circulante N-desmetilo se encuentran unidos a proteínas plasmáticas en un 96%. La unión a proteínas es independiente de las concentraciones totales de ambos compuestos.

Biotransformación

Sildenafil se metaboliza predominantemente por las isoenzimas microsomales hepáticas CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9 (en menor medida). El metabolito principal circulante resulta de la N-desmetilación de Sildenafil. Este metabolito tiene un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar a Sildenafil y la potencia in vitro por PDE5 es de aproximadamente el 50 % de la del principio activo original. El metabolito N-desmetilo continúa metabolizándose, con una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. En pacientes con hipertensión pulmonar, las concentraciones plasmáticas del metabolito desmetilo son aproximadamente el 72 % de las de Sildenafil tras una administración diaria de 20 mg tres veces al día (traduciéndose su contribución

en un 36 % de los efectos farmacológicos de Sildenafil). Se desconocen los efectos posteriores sobre la eficacia.

Eliminación

El *clearance* total de Sildenafil es de 41 l/hora, con una fase terminal resultante en una vida media de 3 - 5 horas. Tras la administración oral o intravenosa, Sildenafil se excreta en forma de metabolitos predominantemente en heces (aproximadamente el 80% de la dosis oral administrada) y en menor medida en orina (aproximadamente el 13% de la dosis oral administrada).

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

Ancianos

Sildenafil mostró un *clearance* reducido en voluntarios sanos ancianos (más de 65 años), siendo las concentraciones plasmáticas de Sildenafil y de su metabolito activo N-desmetilo un 90 % más altas que las observadas en voluntarios sanos jóvenes (18 - 45 años). La concentración de Sildenafil libre en el plasma fue aproximadamente un 40 % mayor, debido al efecto que el envejecimiento ejerce sobre la unión a las proteínas plasmáticas.

Insuficiencia renal

En voluntarios con insuficiencia renal leve a moderada (*clearance* de creatinina = 30 - 80 ml/min), no se alteró la farmacocinética de Sildenafil después de recibir una única dosis oral de 50 mg. En voluntarios con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), se redujo el *clearance* de Sildenafil, con un aumento del ABC y C_{máx} del 100 % y del 88 % respectivamente, en comparación a los voluntarios de la misma edad sin insuficiencia renal. Además, los valores de ABC y C_{máx} para el metabolito N-desmetilo aumentaron significativamente, 200 % y 79 %, respectivamente en sujetos con insuficiencia renal grave en comparación con sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis hepática de leve a moderada (Child-Pugh clase A y B), el *clearance* de Sildenafil se redujo, resultando en aumentos en el ABC (85 %) y C_{máx} (47 %) en comparación con voluntarios de la misma edad sin insuficiencia hepática. Además, los valores del ABC y C_{máx} para el metabolito N-desmetilo estaban significativamente aumentados en un 154 % y 87 %, respectivamente en sujetos con cirrosis en comparación con sujetos con la función hepática normal. La farmacocinética de Sildenafil en pacientes con insuficiencia hepática grave no ha sido estudiada.

Farmacocinética en la población con hipertensión arterial pulmonar

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, las concentraciones medias en el estado de equilibrio eran de 20 - 50 % superiores en el rango de dosis estudiado de 20 - 80 mg tres veces al día en comparación con los voluntarios sanos. La C_{mín} era el doble en comparación con los voluntarios sanos.

Ambos hallazgos sugieren un menor *clearance* y/o una mayor biodisponibilidad de Sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en comparación con voluntarios sanos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En las crías de ratas que fueron tratadas pre y post-natal con 60 mg/kg de Sildenafil, se observó una reducción del tamaño de la camada, un peso inferior en el día 1 y una reducción de la supervivencia en el día 4 con exposiciones que eran aproximadamente cincuenta veces la exposición esperada en humanos con 20 mg tres veces al día. En los estudios preclínicos se han observado efectos con exposiciones que se consideraron suficientemente en exceso de la dosis máxima en humanos lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

No hubo reacciones adversas, de posible relevancia para el uso clínico, observadas en animales con niveles de exposición clínicamente relevantes que no hubieran sido observadas en los ensayos clínicos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento sólo debe iniciarse y controlarse según el criterio de un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En caso de deterioro clínico, pese al tratamiento con **Alvopres**, deberán considerarse terapias alternativas.

Adultos

La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. Los médicos deben advertir a los pacientes que olviden tomar **Alvopres**, que tomen una dosis tan pronto como sea posible y que después continúen con la dosis normal. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Pacientes que toman otros medicamentos

En general, cualquier ajuste de dosis sólo debe realizarse tras una cuidadosa evaluación del balance beneficio-riesgo. En el caso de administración conjunta con inhibidores del CYP3A4, como eritromicina o saquinavir, debe considerarse una reducción de la dosis a 20 mg dos veces al día. Se recomienda una reducción de la dosis a 20 mg una vez al día en el caso de la administración concomitante con inhibidores del CYP3A4 más potentes como claritromicina, telitromicina y nefazodona. Puede requerirse un ajuste de la dosis de Sildenafil cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4 (ver "Interacciones medicamentosas"). El uso de Sildenafil con otros inhibidores del CYP3A4 más potentes como ketoconazol, itraconazol o ritonavir está contraindicado. (Ver "CONTRAINDICACIONES").

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis en ancianos. La eficacia clínica, medida por la prueba de marcha de 6 minutos, puede ser menor en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo / beneficio.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y B). Únicamente si la terapia no es bien tolerada, debe considerarse un ajuste de dosis a 20 mg dos veces al día, tras una cuidadosa evaluación riesgo / beneficio.

Alvopres está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), (ver "CONTRAINDICACIONES").

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sildenafil en niños menores de 1 año.

Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 1 a 17 años:

- Pacientes ≤ 20 kg: la dosis es de 10 mg (1/2 comprimido) tres veces al día.
- Pacientes > 20 kg: la dosis es de 20 mg (un comprimido) tres veces al día.

No se recomiendan dosis superiores a 20 mg en pacientes pediátricos.

Interrupción del tratamiento

Datos limitados sugieren que una interrupción abrupta del tratamiento con **Alvopres** no se asocia con un empeoramiento de rebote de la hipertensión arterial pulmonar. No obstante para evitar la posible aparición de un deterioro repentino durante la interrupción, debe considerarse una reducción gradual de la dosis. Se recomienda un estrecho seguimiento durante el período de discontinuación.

Modo de administración

Alvopres se administra por vía oral, con o sin alimentos.

Los comprimidos pueden ser masticados o incluso pueden dispersarse en agua (en una cuchara de té).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Efectos farmacodinámicos").

Combinación con los inhibidores más potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (ver "Interacciones medicamentosas").

Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterfítica (NOA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDES (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

No se ha estudiado la seguridad de Sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado:

- Insuficiencia hepática grave
- Antecedentes de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio reciente
- Hipotensión grave (presión sanguínea $<90/50$ mmHg) al inicio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se ha establecido la eficacia de **Alvopres** en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave (grado funcional IV). Si la situación clínica se deteriora, deben reconsiderarse las terapias que se recomiendan inicialmente en las etapas más graves de la enfermedad (por ejemplo, epoprostenol) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No se ha establecido el balance beneficio-riesgo de Sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar evaluada como grado funcional I de la OMS.

Se han realizado estudios con Sildenafil en hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), asociada a enfermedades del tejido conectivo o asociada a cardiopatías congénitas como formas de HAP (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Eficacia y seguridad clínicas"). No se recomienda el uso de Sildenafil en otras formas de HAP.

Retinitis pigmentaria

La seguridad de Sildenafil no ha sido estudiada en pacientes con trastornos hereditarios degenerativos conocidos de la retina tales como retinitis pigmentaria (una minoría de estos pacientes tienen trastornos genéticos de las fosfodiesterasas de la retina) u otras enfermedades oculares y por tanto no se recomienda su uso.

Acción vasodilatadora

Al prescribir Sildenafil, el médico debe considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes pueden verse afectados de forma adversa por los efectos vasodilatadores de carácter leve a moderado producidos por Sildenafil, por ejemplo pacientes con hipotensión, con depleción de volumen, obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo o alteración del control autónomo.

Factores de riesgo cardiovascular

En el seguimiento poscomercialización de Sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, se ha informado la asociación temporal del uso del Sildenafil con acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión e hipotensión. La mayoría de estos pacientes, aunque no todos, padecían factores de riesgo cardiovascular anteriores.

Prescribir con extrema precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, o enfermedad coronaria causal de angina inestable, hipertensión arterial mayor a 170/100 o arritmia severa dentro de los últimos 6 meses.

Se ha informado que muchos acontecimientos tuvieron lugar durante o poco tiempo después de la relación sexual y unos pocos sucedieron poco después del uso de Sildenafil sin actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están directamente relacionados con estos o con otros factores.

Priapismo

Sildenafil debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les pueden predisponer a sufrir priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Acontecimientos visuales

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

El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno

o ambos ojos mientras están tomando inhibidores PDES, deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.

Alfa-bloqueantes

Se recomienda precaución cuando se administra Sildenafil a pacientes que reciben un alfa-bloqueante dado que la administración concomitante puede producir hipotensión postural en pacientes sensibles (ver "Interacciones medicamentosas"). Antes de iniciar el tratamiento con Sildenafil, los pacientes deben encontrarse hemodinámicamente estables con la terapia con alfa-bloqueantes, a fin de minimizar el potencial para desarrollar hipotensión postural. Los médicos deben indicar a los pacientes qué hacer en caso de que experimenten síntomas de hipotensión postural.

Trastornos hemorrágicos

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

Antagonistas de la vitamina K

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, puede existir un mayor riesgo de hemorragia cuando se inicia el tratamiento con Sildenafil en pacientes que ya están tomando un antagonista de la vitamina K, especialmente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo.

Enfermedad veno-oclusiva

No se dispone de información con Sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad pulmonar venosa oclusiva. No obstante, se han comunicado casos de edema pulmonar con amenaza de muerte cuando se han utilizado vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en estos pacientes. En consecuencia, si se produjeran signos de edema pulmonar cuando se administra Sildenafil a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad venosa oclusiva asociada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

A causa de la falta de datos sobre los efectos de **Alvopres** en mujeres embarazadas, **Alvopres** no está recomendado en mujeres en edad fértil a menos que se utilicen medidas anticonceptivas adecuadas.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de Sildenafil en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo y desarrollo embrionario / fetal. Los estudios en animales han revelado toxicidad respecto al desarrollo post-natal (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Datos preclínicos sobre seguridad").

A causa de la falta de datos, **Alvopres** no debe utilizarse en mujeres embarazadas a menos que el beneficio para la madre supere a los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si Sildenafil se excreta en la leche materna. **Alvopres** no debe administrarse a mujeres que amamanten.

Fertilidad

Los estudios preclínicos no han revelado un riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales de fertilidad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como en los ensayos clínicos con Sildenafil se informó de mareos y trastornos visuales, los pacientes deben estar advertidos de ello antes de conducir vehículos o utilizar máquinas. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Interacciones medicamentosas**Efectos de otros medicamentos sobre Sildenafil****Estudios in vitro**

El metabolismo de Sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el *clearance* de Sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden aumentar el *clearance* de Sildenafil (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"; "CONTRAINDICACIONES").

Estudios in vivo

En ensayos clínicos controlados, no se ha estudiado la eficacia y seguridad de Sildenafil administrado con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, bosentan, iloprost). Por tanto, se aconseja precaución en caso de administración conjunta.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Sildenafil cuando se administra junto con otros inhibidores de la PDE5 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar, indicó una reducción del *clearance* de Sildenafil y/o un aumento de la biodisponibilidad oral cuando se administró concomitantemente con sustratos del CYP3A4 y con la combinación de sustratos del CYP3A4 y beta-bloqueantes. Estos fueron los únicos factores con un impacto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de Sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

La exposición a Sildenafil en pacientes que recibían sustratos del CYP3A4 y sustratos del CYP3A4 junto con beta-bloqueantes fue un 43 % y un 66 % mayor, respectivamente, comparada con la de pacientes que no recibían este tipo de medicamentos. La exposición a Sildenafil fue 5 veces mayor con una dosis de 80 mg tres veces al día, en comparación a la exposición obtenida con la dosis de 20 mg tres veces al día. Este intervalo de concentración cubre el aumento en la exposición a Sildenafil observada en los estudios de interacción diseñados específicamente con inhibidores del CYP3A4 (excepto con los inhibidores más potentes del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Los inductores del CYP3A4 parecen tener un impacto substancial sobre la farmacocinética de Sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, que ha sido confirmado en un estudio de interacción in vivo con el inductor del CYP3A4, bosentan.

La administración concomitante de 125 mg de bosentan (un inductor moderado CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) dos veces al día con 80 mg de Sildenafil tres veces al día (en estado de equilibrio) administrados de forma

concomitante durante 6 días en voluntarios sanos produjo una reducción del 63 % del ABC de Sildenafil. En caso de administración concomitante se recomienda precaución. En aquellos pacientes que utilizan inductores potentes del CYP3A4, como carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, hierba de San Juan y rifampicina, debe vigilarse estrechamente la eficacia de Sildenafil.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que es un potente inhibidor del citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300 % (4 veces) en la C_{máx} de Sildenafil y del 1000 % (11 veces) en el ABC plasmática de Sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de Sildenafil eran todavía de aproximadamente de 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo Sildenafil. Este hecho concuerda con los notables efectos de ritonavir sobre un gran número de sustratos del P450. En base a estos resultados farmacocinéticos está contraindicada la administración concomitante de Sildenafil y ritonavir en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver "CONTRAINDICACIONES").

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor del CYP3A4, en el estado de equilibrio (1200 mg tres veces al día), con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140 % en la C_{máx} de Sildenafil y del 210 % en el ABC de Sildenafil. Sildenafil no tuvo efecto sobre la farmacocinética de saquinavir. (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de Sildenafil con eritromicina, un inhibidor específico del CYP3A4, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día durante 5 días) hubo un incremento del 182 % en la exposición sistémica de Sildenafil (ABC) (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). En voluntarios varones sanos, no se observó evidencia de un efecto de azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el ABC, C_{máx}, t_{máx}, constante de velocidad de eliminación o la consiguiente vida media de Sildenafil o de su metabolito principal en sangre. No se requiere un ajuste de la dosis. Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56 % de la concentración plasmática de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con Sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos. No se requiere un ajuste de la dosis.

Se espera que los inhibidores más potentes del CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol tengan efectos similares a los de ritonavir (ver "CONTRAINDICACIONES"). De los inhibidores del CYP3A4 como claritromicina, telitromicina y nefazodona se espera que tengan un efecto entre el de ritonavir y el de los inhibidores del CYP3A4 como saquinavir o eritromicina y se asume un aumento de 7 veces en la exposición. Por tanto, se recomiendan ajustes de dosis cuando se utilizan inhibidores del CYP3A4 (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El análisis farmacocinético de la población en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sugiere que la administración conjunta de beta-bloqueantes en combinación con sustratos del CYP3A4 puede producir un aumento adicional en la exposición a Sildenafil comparado con la administración de sustratos del CYP3A4 solo.

El jugo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de Sildenafil.

No se requiere un ajuste de la dosis, pero no se recomienda el uso concomitante de Sildenafil y jugo de pomelo.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico / hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de Sildenafil.

La administración concomitante de anticonceptivos orales (30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel) no afectaron la farmacocinética de Sildenafil.

Nicorandil es un híbrido de activador de los canales de potasio y nitrato. Debido al componente nitrato, tiene potencial para presentar una interacción grave con Sildenafil (ver "CONTRAINDICACIONES").

Efectos de Sildenafil sobre otros medicamentos

Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (CI50 > 150 mcM).

No se dispone de datos sobre la interacción de Sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa como teofilina o dipiridamol.

Estudios in vivo

No se han observado interacciones significativas cuando se administró Sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9.

Sildenafil no tuvo efectos significativos sobre la exposición a atorvastatina (el ABC aumentó un 11 %), lo que sugiere que Sildenafil no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el CYP3A4.

No se observaron interacciones entre Sildenafil (dosis única de 100 mg) y acenocumarol. Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

En un estudio en voluntarios sanos, Sildenafil en el estado de equilibrio (80 mg tres veces al día), produjo un aumento del 50 % en el ABC de bosentan (125 mg dos veces al día). En caso de administración concomitante se recomienda precaución.

En un estudio de interacción específico, cuando se administró concomitantemente Sildenafil (100 mg) junto con amlodipina en pacientes hipertensos, hubo una reducción adicional de la presión sanguínea sistólica en posición supina de 8 mmHg. La correspondiente reducción adicional de la presión sanguínea diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales de la presión sanguínea eran de magnitud similar a las observadas con Sildenafil cuando se administró solo a voluntarios sanos.

En tres estudios específicos de interacción, se administraron simultáneamente el alfa-bloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y Sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) que estaban estabilizados con el tratamiento con doxazosina. En estas poblaciones del estudio, se observaron reducciones adicionales medias de las tensiones sanguínea sistólica y diastólica en posición supina de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg y 8/4 mmHg, respectivamente, y reducciones adicionales medias de la presión sanguínea en bipedestación de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg y 4/5 mmHg, respectivamente. Infrecuentemente se comunicaron casos de pacientes que sufrieran hipotensión postural sintomática, cuando se administran simultáneamente Sildenafil y doxazosina a pacientes estabilizados con tratamiento con doxazosina. Estos informes

incluyeron mareos y vértigo, pero no síncope. La administración simultánea de Sildenafil a pacientes que recibían tratamiento con alfa-bloqueantes puede conducir a hipotensión sintomática en pacientes sensibles (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Sildenafil (dosis única de 100 mg) no afectó a la farmacocinética en estado de equilibrio del inhibidor de la proteasa del VIH, saquinavir, que es un sustrato / inhibidor del CYP3A4.

En concordancia con sus conocidos efectos sobre la vía óxido nítrico / GMPc (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Acción Farmacológica"), Sildenafil ha mostrado potenciar los efectos hipotensores de los nitratos y por tanto está contraindicada su administración concomitante con dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma (ver "CONTRAINDICACIONES").

Sildenafil no tiene impacto clínicamente significativo sobre los niveles plasmáticos de los anticonceptivos orales (30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel).

Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En el ensayo pivotal de Sildenafil en hipertensión pulmonar arterial, controlado con placebo, un total de 207 pacientes fueron tratados con Sildenafil a dosis diarias que oscilaban entre 20 mg a 80 mg tres veces al día y 70 pacientes recibieron placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Doscientos cincuenta y nueve sujetos de los que completaron el ensayo pivotal, entraron en un ensayo de extensión a largo plazo. Se estudiaron dosis de hasta 80 mg tres veces al día (4 veces superiores a la dosis recomendada de 20 mg tres veces al día) (n=149 pacientes tratados durante al menos un año, 101 con 80 mg tres veces al día). La tasa global de discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Sildenafil a las dosis diarias recomendadas de 20 mg tres veces al día (2,9 %) fue baja y similar a la de placebo (2,9 %).

En un ensayo controlado con placebo de Sildenafil como terapia adyuvante a epoprostenol intravenoso en hipertensión pulmonar arterial, un total de 134 pacientes fueron tratados con Sildenafil (en una titulación fija que se iniciaba con 20 mg pasando a 40 mg y posteriormente a 80 mg, tres veces al día) y epoprostenol y 131 pacientes fueron tratados con placebo y epoprostenol. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La tasa global de discontinuación de los pacientes tratados con Sildenafil / epoprostenol debido a acontecimientos adversos fue del 5,2 % en comparación con la del 10,7 % en los pacientes tratados con placebo / epoprostenol. Las nuevas reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de Sildenafil / epoprostenol, fueron ojos inyectados de sangre / ojos rojos, visión borrosa, congestión nasal, sudores nocturnos, dolor de espalda y sequedad de boca. Las reacciones adversas conocidas: dolor de cabeza, rubefacción, dolor en las extremidades y edema se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Sildenafil / epoprostenol en comparación con los pacientes que recibían placebo / epoprostenol.

En los dos ensayos controlados con placebo, los efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados. Los efectos adversos más comúnmente comunicados que se produjeron con mayor frecuencia (mayor o igual a 10 %) con Sildenafil en comparación

con placebo eran dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, diarrea y dolor en una extremidad.

Las reacciones adversas, que se produjeron en > 1% de los pacientes tratados con Sildenafil y que eran más frecuentes (> 1% de diferencia) con Sildenafil en el ensayo pivotal o en el conjunto de los datos combinados de los dos ensayos de Sildenafil controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar, con dosis de 20, 40 ó 80 mg tres veces al día, se muestran en la siguiente tabla agrupadas por grupos y frecuencias (muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden descendente de gravedad.

Las reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización se incluyen en cursiva.

Infecciones

Frecuentes: celulitis, gripe, sinusitis no especificada de otra forma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza.

Frecuentes: migraña, temblor, parestesia, sensación de ardor, hipoestesia.

Trastornos oculares

Frecuentes: hemorragia retiniana, trastornos oculares, visión borrosa, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritación ocular, ojos inyectados de sangre / ojos rojos.

Poco frecuentes: reducción de la agudeza visual, diplopía, sensación anormal en el ojo.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Frecuencia no conocida: sordera súbita*.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: rubefacción.

Frecuencia no conocida: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: bronquitis, epistaxis, rinitis, tos, congestión nasal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, dispepsia.

Frecuentes: gastritis, gastroenteritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, distensión abdominal, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: alopecia, eritema, sudores nocturnos.

Frecuencia no conocida: erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: dolor en extremidades.

Frecuentes: mialgia, dolor de espalda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: ginecomastia.

Frecuencia no conocida: priapismo, erección prolongada.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: pirexia.

* Durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización se han notificado un número reducido de casos de disminución o pérdida súbita de la audición en pacientes tratados con inhibidores de la PDE5, incluido el Sildenafil.

Los efectos / reacciones adversos comunicados con una frecuencia desconocida durante el seguimiento poscomercialización en los pacientes que recibían Sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en varones incluyen: trastornos oculares; neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), oclusión vascular retiniana, defectos del campo visual.

Población pediátrica

En el estudio controlado con placebo de Sildenafil en pacientes de 1 a 17 años con hipertensión pulmonar arterial, se trataron, un total de 174 pacientes, tres veces al día con regímenes de dosis baja (10 mg en pacientes > 20 kg; ningún paciente ≤ 20 kg recibió la dosis baja), media (10 mg en pacientes ≥ 8-20 kg; 20 mg en pacientes ≥ 20-45 kg; 40 mg en pacientes > 45 kg) o dosis alta (20 mg en pacientes ≥ 8-20 kg; 40 mg en pacientes ≥ 20-45 kg; 80 mg en pacientes > 45 kg) de Sildenafil y 60 fueron tratados con placebo.

El perfil de reacciones adversas en este estudio pediátrico fue en general concordante con el de los adultos. Los eventos adversos más frecuentemente relacionados con el tratamiento que se produjeron (con una frecuencia ≥ 1%) con Sildenafil (dosis combinadas), con una frecuencia ≥ 1 % sobre placebo, en el estudio pediátrico fueron vómitos (5,2 %), tos, pirexia, (cada uno 1,7 %) y náuseas, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, fotofobia (cada uno 1,1 %). Las reacciones adversas, aumento de la erección y erecciones espontáneas se produjeron con una frecuencia combinada de 9,0 % en varones de los grupos combinados de Sildenafil. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada.

Los 220 sujetos que terminaron las 16 semanas del estudio controlado con placebo entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Los sujetos que habían recibido tratamiento activo continuaron con el mismo régimen de tratamiento, mientras que los que había recibido tratamiento con placebo durante 16 semanas fueron aleatorizados a los grupos de dosis baja, media o alta de Sildenafil.

A los dos años, 184 sujetos estaban aún participando en el estudio de extensión. Durante los dos primeros años de administración de Sildenafil un total de 4 de los 229 sujetos que recibieron Sildenafil sufrieron una reacción adversa grave, 1 de los 74 sujetos en el grupo de dosis media y 3 de los 100 sujetos en el grupo de dosis alta. Estos 4 acontecimientos fueron convulsiones, hipersensibilidad, hipoxia y arritmia ventricular.

De un corte de datos con una duración media del tratamiento por sujeto de 2,2 años (rango de 0 a 5,0 años) los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentemente reportados fueron dolor de cabeza (13,2 %), aumento de la erección (9,0 %), vómitos (6,8 %), dolor abdominal (3,4 %) tos y dispepsia (cada uno 2,6 %).



1315
A.N.M.A.T.
F. 26
MESA DE EN

SOBREDOSIFICACIÓN

En ensayos realizados en voluntarios sanos con dosis únicas de hasta 800 mg, las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas, pero la incidencia y gravedad aumentó. Con dosis únicas de 200 mg aumentó la incidencia de reacciones adversas (cefalea, rubefacción, mareos, dispepsia, congestión nasal y trastornos visuales).

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas normales de apoyo. Dado que Sildenafil se une intensamente a proteínas plasmáticas y no se elimina por orina, no se espera que la diálisis renal acelere la eliminación del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 Comprimidos color blanco con puntos verde-azulados, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Alvopres** DEBE SER MANTENIDO 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
M. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M. 11.832



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010537-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1315, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS BAGO 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: ALVOPRES

Nombre/s genérico/s: SILDENAFIL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Calle 4 N° 1429, La Plata, Provincia de Buenos Aires.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ALVOPRES.

Clasificación ATC: G04BE03.

↷



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) TIPIFICADA COMO GRADO FUNCIONAL II Y III DE LA OMS, PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE EJERCICIO. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA E HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA CON ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO. POBLACION PEDIATRICA: TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS DE 1 A 17 AÑOS CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN TERMINOS DE MEJORA DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO O DE HEMODINAMICA PULMONAR EN HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA E HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIACA CONGENITA.

Concentración/es: 20 mg de SILDENAFIL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SILDENAFIL 20 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.16 mg, POVIDONA 2.16 mg, ESENCIA DE MENTA 5.4 mg, POVIDONA RETICULADA 7.56 mg, SUCRALOSA 1.08 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1.08 mg, MANITOL C.S.P. 108 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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



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

Presentación: envases con 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

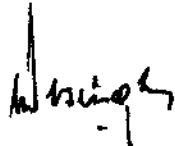
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C, CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **570 13**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 28 FEB 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1315**


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

h