

citrato de sildenafil

EMS S/A

Comprimido revestido

20 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

citrato de sildenafila

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 20 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionada

**Embalagem hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

citrato de sildenafila*28,096 mg

excipiente** q.s.p.1 com rev

*equivalente a 20,00 mg de sildenafila.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O citrato de sildenafila é indicado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). O citrato de sildenafila demonstrou melhorar a capacidade para realização de exercícios, retardar a piora clínica e reduzir a pressão arterial pulmonar média.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)¹

Foi conduzido um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em 278 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) primária, HAP associada à doença do tecido conjuntivo (DTC) e HAP após cirurgia de reparo de lesões cardíacas congênitas. Os pacientes foram randomizados em um dos quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafila 20 mg, sildenafila 40 mg ou sildenafila 80 mg, três vezes ao dia. Dos 278 pacientes randomizados, 277 pacientes receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo. A população do estudo consistiu de 68 homens (25%) e 209 mulheres (75%) com idade média de 49 anos (faixa de 18 - 81 anos) e que apresentavam teste de Distância de Caminhada de 6 Minutos (6MDC) no período basal entre 100 e 450 metros (média: 344 metros). Cento e setenta e cinco pacientes (63%) incluídos foram diagnosticados com HAP, 84 (30%) foram diagnosticados com HAP associada com doença do tecido conjuntivo e 18 (7%) dos pacientes foram diagnosticados com HAP após cirurgia de reparo de lesões cardíacas congênitas. A maioria dos pacientes foi classificada na classe II funcional OMS (107, 39%) ou III (160, 58%); poucos pacientes estavam na classe I (1, 0,4%) ou IV (9, 3%) no pré-tratamento. Não foram estudados pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda < 45% ou fração de encurtamento ventricular esquerdo < 0,2.

A sildenafila (ou placebo) foi adicionada à terapia de base do paciente que poderia ter incluído uma combinação de anticoagulante, digoxina, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos e/ou oxigênio. Não foi permitido o uso de prostaciclina, de análogos da prostaciclina, de antagonistas de receptor da endotelina, nem de suplementação de arginina. Pacientes cuja terapia prévia com bosentana falhou foram excluídos do estudo.

O endpoint de eficácia primário foi a alteração da 6MDC na Semana 12 em relação ao basal. Foi observado um aumento estatisticamente significativo na 6MDC nos 3 grupos de dose da sildenafila comparado ao placebo. Os aumentos corrigidos pelo placebo na Distância de Caminhada foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para a sildenafila 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Não houve diferença significativa no efeito entre as doses da sildenafila.

A melhora da Distância de Caminhada foi aparente após 4 semanas de tratamento e este efeito manteve-se nas Semanas 8 e 12. O principal efeito do tratamento consistentemente mostrado foi a melhora na 6MDC em todos os grupos tratados com sildenafila quando comparado ao grupo placebo, em todas as subpopulações pré-definidas baseadas na demografia, região geográfica, características da doença (em particular efeitos similares entre as classes funcionais da OMS e etiologias) e parâmetros basais (Distância de Caminhada e hemodinâmica).

Quando analisadas por classe funcional da OMS, um aumento estatisticamente significativo na 6MDC foi observado no grupo de dose de 20 mg. Para as classes II e III, corrigido para placebo, foram observados aumentos de 49 metros ($p = 0,0007$) e 45 metros ($p = 0,0031$) respectivamente.¹

Os pacientes de todos os grupos de dose de sildenafil alcançaram uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial pulmonar média (PAPm) em comparação aos que receberam o placebo. Os efeitos do tratamento corrigidos para o placebo foram de -2,7 mmHg ($p = 0,04$); -3,0 mmHg ($p = 0,01$) e -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente. Também foram observadas melhoras na resistência vascular pulmonar (RVP), na pressão atrial direita (PAD) e no débito cardíaco. As alterações de frequência cardíaca e de pressão arterial sistêmica não foram significativas. A redução da resistência vascular pulmonar foi proporcionalmente maior do que a redução na resistência vascular sistêmica. A incidência de eventos com piora clínica (em particular, hospitalizações decorrentes de hipertensão arterial pulmonar) mostrou uma tendência favorável para os grupos de tratamento com sildenafil. Uma porcentagem maior de pacientes de cada um dos grupos de dose de sildenafil (28%, 36% e 42% dos indivíduos dos grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente) apresentou uma melhora de pelo menos uma classe funcional OMS no período de 12 semanas em comparação ao placebo (7%). Também foram observadas melhoras nos parâmetros de qualidade de vida, especialmente no desempenho físico e uma tendência favorável foi observada no escore de dispneia de Borg em pacientes tratados com a sildenafil em comparação ao placebo. A porcentagem de indivíduos que apresentou adição de uma classe de medicamento de base foi maior no grupo placebo (20%) em comparação aos grupos de tratamento ativo (13% para sildenafil 20 mg; 16% para sildenafil 40 mg e 10% para sildenafil 80 mg).

Dados de sobrevida em longo prazo

Os pacientes incluídos no estudo principal foram elegíveis para entrar em um estudo aberto de extensão de longo prazo. Um total de 207 pacientes foram tratados com citrato de sildenafil no estudo principal, e a sobrevida em longo prazo foi avaliada por um mínimo de três anos. Nessa população, as estimativas de Kaplan-Meier de 1, 2 e 3 anos de sobrevida foi de 96%, 91% e 82%, respectivamente. A sobrevida em pacientes de classe funcional OMS II no período basal em 1, 2 e 3 anos foi de 99%, 91% e 84% respectivamente, e para pacientes de classe funcional OMS III, no início do estudo, foi de 94%, 90% e 81%, respectivamente.

Eficácia em pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (quando usado em combinação com epoprostenol)²

Foi conduzido um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em 267 pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) que foi estabilizada com epoprostenol intravenoso. Os pacientes com HAP incluíam aqueles com HAP primária e HAP associada à doença do tecido conjuntivo. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou sildenafil (com titulação fixa iniciando com 20 mg, depois 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia) quando utilizado em combinação com epoprostenol intravenoso. O endpoint de eficácia primário foi a alteração da 6MDC na Semana 16 em relação ao basal. Foi observado benefício estatisticamente significativo na 6MDC com a sildenafil quando comparada ao placebo. A alteração média na Semana 16 em relação ao período basal foi de 30,1 metros para o grupo tratado com sildenafil e de 4,1 metros para o grupo tratado com placebo, resultando numa diferença ajustada de tratamento de 26,0 metros (95% IC: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Os pacientes tratados com sildenafil alcançaram uma redução estatisticamente significativa da pressão arterial pulmonar média (PAPm) em comparação aos que receberam o placebo. O efeito médio do tratamento corrigido para o placebo de -3,9 mmHg foi observado em favor da sildenafil (95% IC: -5,7 – 2,1) ($p=0,00003$).

Atraso no agravamento clínico

O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP em comparação com placebo ($p = 0,0074$) com a estimativa Kaplan-Meier (KM) demonstrando que pacientes que receberam placebo tiveram 3 vezes mais probabilidade de piorar clinicamente (ver “Tabela 1”). O tempo até a piora clínica foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de um evento de piora clínica (óbito, transplante de pulmão, início da terapia com bosentana, ou deterioração clínica que exige uma mudança na terapia com epoprostenol). Vinte e três indivíduos apresentaram piora clínica no grupo placebo (17,6%) em comparação com 8 indivíduos no grupo da sildenafil (6,0%).

Tabela 1: Piora clínica

	Placebo (N = 131)	citrato de sildenafil (N = 134)
Números de indivíduos com piora clínica n (%)	23 (17,6)	8 (6,0)
Proporção da piora (estimativa K-M) 95% - Intervalo de confiança	0,187 (0,12 – 0,26)	0,062 (0,02 – 0,10)

Eficácia e segurança em pacientes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentana)

Um estudo placebo controlado, duplo-cego, randomizado foi conduzido em 103 indivíduos com HAP que estavam em terapia com bosentana por um período mínimo de três meses. Os pacientes com HAP incluíram os pacientes com HAP primária e HAP associada com doença do tecido conjuntivo (DTC). Os pacientes foram randomizados com placebo ou sildenafil (20 mg três vezes ao dia) em combinação com bosentana (62,5 -125 mg duas vezes ao dia). O endpoint de eficácia primário foi a alteração da 6MDC na semana 12 em relação ao valor basal. Os resultados indicam que não há diferença significativa na alteração média de 6MDC em relação ao valor basal observada entre sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m e 14,08 m, respectivamente).

Diferenças em 6MDC foram observadas entre os pacientes com HAP primária e HAP associada com DTC. Para indivíduos com HAP primário (67 indivíduos), as alterações médias em relação ao valor basal foram de 26,39 m e 11,84 m para os grupos de sildenafil e placebo, respectivamente. Entretanto, para indivíduos com HAP associada com DTC (36 indivíduos), as alterações médias em relação ao valor basal foram de -18,32 m e 17,50 m para os grupos de sildenafil e placebo, respectivamente.

No geral, os eventos adversos geralmente foram similares entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentana versus apenas bosentana), e consistentes com o perfil de segurança conhecido de sildenafil quando utilizado como monoterapia (vide “Advertências e Precauções”, “Interações Medicamentosas” e “Posologia e Modo de Usar”).

Efeitos sobre a mortalidade em adultos com HAP

O estudo foi um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos em 385 adultos com HAP. Os pacientes foram aleatoriamente designados 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento [5 mg três vezes ao dia (4 vezes menor que a dose recomendada), 20 mg três vezes ao dia (dose recomendada) e 80 mg três vezes ao dia (4 vezes a dose máxima recomendada)]. No total, a maioria dos pacientes eram virgens de tratamento para HAP (83,4%). Para a maioria dos pacientes, a etiologia da HAP foi idiopática (71,7%). A classe funcional da OMS mais comum foi a classe III (57,7% dos pacientes). Todos os três grupos de tratamento foram bem equilibrados em relação aos dados demográficos de linha de base dos estratos de história de tratamento de HAP e etiologia da HAP, bem como as categorias de Classe Funcional da OMS.

O objetivo primário do estudo foi testar a não inferioridade de sildenafil 80 mg três vezes ao dia versus 5 mg três vezes ao dia para mortalidade; a taxa de mortalidade com a dose de 80 mg três vezes ao dia não foi pior do que o dobro da taxa de mortalidade para a dose de 5 mg três vezes ao dia. O desfecho primário de eficácia foi o tempo até a morte (mortalidade).

O principal objetivo secundário de eficácia foi o tempo até o primeiro evento (piora clínica). A piora clínica para os propósitos deste estudo foi definida como um desfecho composto de mortalidade por todas as causas, hospitalização por piora da HAP ou progressão da doença. Um endpoint secundário adicional foi 6MDC nos meses 6 e 12.

Sobrevida geral

No momento de uma análise interina planejada (50% de óbitos), foi identificado que o objetivo primário de eficácia deste protocolo foi atendido e, portanto, o estudo foi interrompido. Com base no desfecho primário de eficácia (mortalidade), a não inferioridade do braço de 80 mg de sildenafil três vezes ao dia versus o braço de 5 mg três vezes ao dia foi atendida usando um nível de significância bilateral de 0,003 para a análise intermediária. A comparação primária do grupo de 80 mg três vezes ao dia com o grupo de 5 mg três vezes ao dia rendeu o HR (IC 99,7%) = 0,51 (0,22, 1,21) (ver Tabela 2), ou seja, a não inferioridade foi atendida.

A taxa de mortalidade com a dose alta de sildenafil 80 mg três vezes ao dia não foi pior do que o dobro da taxa de mortalidade para a dose baixa de 5 mg três vezes ao dia no tratamento de adultos com HAP.

Tabela 2. Razões de Risco para Sobrevida Geral, Avaliadas no Modelo de Riscos Proporcionais – População com Intenção de Tratar

	sildenafil 5 mg N=129	sildenafil 20 mg N=128	sildenafil 80 mg N=128
Pacientes anos de acompanhamento	329,8	340,5	356,7
Número de mortes (%)	34 (26,4)	25 (19,5)	19 (14,8)
Mortes em tratamento ^a (%)	22 (17,1)	13 (10,2)	15 (11,7)
Mortes fora do tratamento (%)	12 (9,3)	12 (9,4)	4 (3,1)

Razão de risco em relação à sildenafil 5 mg		
Estimativa da razão de risco ^b	0,68	0,51
IC 99,7%	0,31, 1,49	0,22, 1,21
Razão de risco em relação à sildenafil 20 mg		
Estimativa da taxa de risco ^b		0,74
IC 99,7%		0,30, 1,84

^a Mortes em tratamento: Qualquer morte dentro de 7 dias da última dose foi considerada como “Em tratamento”, portanto, pode incluir mortes ocorridas após a descontinuação do tratamento do estudo.

^b Estimativas da razão de risco do modelo de risco proporcional, estratificado pelo tratamento anterior real da HAP e etiologia da HAP.

Piora clínica

O tempo até o primeiro evento de piora clínica para a comparação do grupo de 80 mg três vezes ao dia com o grupo de 5 mg três vezes ao dia rendeu a HR (IC 99,7%) = 0,44 (0,22, 0,89) (ver Tabela 3). O valor de p para testar a superioridade do grupo de 80 mg três vezes ao dia em relação ao grupo de 5 mg três vezes ao dia em relação à piora clínica foi $p < 0,001$ (ver Tabela 3), o que é uma evidência (em relação a um nível de significância de 0,003) da superioridade do grupo 80 mg três vezes ao dia em relação ao grupo 5 mg três vezes ao dia quanto à piora clínica.

Tabela 3. Razões de risco para o tempo até o primeiro evento de piora clínica – população com intenção de tratar

	sildenafil 5 mg N=129	sildenafil 20 mg N=128	sildenafil 80 mg N=128
Pacientes anos de acompanhamento	249,6	276,4	306,5
Número de pacientes com piora clínica	52	36	28
Primeiro Evento de piora clínica ^a n (%)			
Progressão da doença ^b	8 (6,2)	2 (1,6)	6 (4,7)
Hospitalização por HAP ^c	28 (21,7)	23 (18,0)	11 (8,6)
Morte ^d	16 (12,4)	11 (8,6)	11 (8,6)
Razão de risco em relação a sildenafil 5 mg			
Estimativa da taxa de risco ^e		0,63	0,44
IC 99,7%		0,33, 1,21	0,22, 0,89
valor-p		0,035	<0,001
Razão de risco em relação a sildenafil 20 mg			
Estimativa da taxa de risco ^e			0,72
IC 99,7%			0,34, 1,52
valor-p			0,195

Abreviaturas: 6MDC= distância de caminhada de 6 minutos; IC = intervalo de confiança; HAP = hipertensão arterial pulmonar.

^a Os eventos de piora clínica foram definidos como redução da linha de base no teste 6MDC em pelo menos 15% e piora da classe funcional desde a linha de base, ambos confirmados por um segundo teste/avaliação dentro de 2 semanas.

^b Contagem de casos de progressão da doença como primeiro evento de piora clínica.

^c Contagem de internações não eletivas por piora da HAP como primeiro evento de piora clínica.

^d Contagem de óbitos como primeiro evento de piora clínica.

^e Estimativas da razão de risco do modelo de risco proporcional, estratificado pelo tratamento anterior real da HAP e etiologia da HAP. Valor P do teste de Wald.

6MDC nos meses 6 e 12

Na linha de base, a mediana de 6MDC para a população com intenção de tratar (ITT) foi de 342,0 m, 331,8 m e 352,0 m em pacientes com sildenafil 5 mg três vezes ao dia, sildenafil 20 mg três vezes ao dia e sildenafil 80 mg três vezes ao dia, respectivamente. No mês 6, a alteração mediana da linha de base foi maior para os grupos de sildenafil 80 mg três vezes ao dia com 27,8 m em comparação com 17,5 m e 19,3 m para sildenafil 5 mg três vezes ao dia e sildenafil 20 mg três vezes ao dia, respectivamente. O mesmo foi observado no mês 12, a alteração mediana da linha de base para o grupo de sildenafil 80 mg três vezes ao dia foi de 33,0 m em comparação com 17,0 m para os grupos de sildenafil 5 mg três vezes ao dia e 30,5 m nos grupos de sildenafil 20 mg três vezes ao dia.

Em geral, os dados de segurança para sildenafil 20 mg três vezes ao dia (dose recomendada) e para a dose mais alta sildenafil 80 mg três vezes ao dia (4 vezes a dose máxima recomendada) foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido de sildenafil em estudos anteriores em adultos com PAH, no entanto, em doses mais altas, as reações adversas foram de maior gravidade e foram relatadas com mais frequência.

Referências bibliográficas

1. GALIE, N.; GHOFrani, A. et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.*, v. 353, p. 2148-2157, 2005.
2. SIMONNEAU, G.; RUBIN L.; GALIE N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.*, v. 149, p. 521-530, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do GMPc (guanosina monofosfato cíclica) na musculatura vascular pulmonar, onde a PDE5 é a enzima responsável pela degradação do GMPc. Além da presença desta enzima no corpo cavernoso do pênis, a PDE5 também está presente na musculatura vascular pulmonar. A sildenafil, portanto, aumenta o GMPc dentro das células do músculo liso vascular pulmonar resultando em relaxamento. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, isto pode levar à vasodilatação do leito vascular pulmonar e, em menor grau, à vasodilatação da circulação sistêmica.

Estudos *in vitro* demonstraram que a sildenafil é seletiva para a PDE5. Seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre outras fosfodiesterases conhecidas. A seletividade da sildenafil é: 10 vezes maior para a PDE5 do que para a PDE6 que é envolvida na via de fototransdução na retina, 80 vezes maior que para a PDE1 e mais de 700 vezes maior que para as PDEs 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. A sildenafil, em particular, apresenta seletividade pela PDE5 maior que 4.000 vezes em relação à PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

A sildenafil causa reduções leves e transitórias na pressão arterial sistêmica que, na maioria dos casos, não resultam em efeitos clínicos. A redução máxima média da pressão arterial sistólica supina após a administração oral de 100 mg de sildenafil foi de 8,3 mmHg. A alteração da pressão arterial diastólica supina correspondente foi de 5,3 mmHg.

Após a administração crônica de 80 mg três vezes ao dia a voluntários sadios do sexo masculino, a maior alteração média em relação à pressão arterial sistólica supina basal foi uma redução de 9,0 mmHg. A alteração da pressão arterial diastólica supina correspondente foi uma redução de 8,4 mmHg.

Após administração crônica de 80 mg três vezes ao dia a pacientes com hipertensão sistêmica, a alteração média em relação às pressões arteriais sistólica e diastólica basais foi uma redução de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respectivamente.

Após a administração crônica de 80 mg três vezes ao dia a pacientes com hipertensão arterial pulmonar, foram observados efeitos menores na redução da pressão arterial (uma redução da pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica de 2 mmHg). Isto pode ser decorrente de melhoras no débito cardíaco secundárias aos efeitos benéficos da sildenafil sobre a resistência vascular pulmonar.

Doses únicas orais de sildenafil de até 100 mg em voluntários sadios não produziram efeitos clinicamente relevantes sobre o ECG. Após a administração crônica de 80 mg três vezes ao dia a pacientes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes sobre o ECG.

Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose única oral de 100 mg de sildenafil em 14 pacientes com doença arterial coronária (DAC) grave (estenose > 70% de pelo menos uma artéria coronária), as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica de repouso diminuíram em 7% e 6%, respectivamente, em comparação ao basal. A média da pressão arterial sistólica pulmonar diminuiu em 9%. A sildenafil não apresentou efeitos sobre o débito cardíaco e não comprometeu o fluxo sanguíneo através das artérias coronárias estenosadas.

Foram detectadas diferenças leves e transitórias na diferenciação de cor (azul/verde) em alguns indivíduos submetidos ao teste de 100 matizes de Farnsworth-Munsell 1 hora após a administração de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração da dose. O mecanismo proposto para essa alteração na diferenciação de cor está relacionado à inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. A sildenafil não apresenta efeitos sobre a acuidade visual, sobre a sensibilidade de contraste, eletroretinogramas, pressão

intraocular ou pupilometria. Em um estudo placebo-controlado de pequeno porte em pacientes com degeneração macular precoce documentada relacionada à idade (n=9), a sildenafil (dose única, 100 mg) não demonstrou alterações significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, grade de Amsler, diferenciação de cor em semáforo simulado, fotoestresse e perímetro Humphrey).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A sildenafil é rapidamente absorvida. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas entre 30 e 120 minutos (média de 60 minutos) após a administração oral no estado de jejum. A média da biodisponibilidade absoluta oral é de 41% (variação de 25 - 63%). Após a administração oral de sildenafil três vezes ao dia, a AUC e a C_{máx} aumentam proporcionalmente com a dose dentro de um intervalo de dose de 20-40 mg. Após doses orais de 80 mg três vezes ao dia, foi observado um aumento dos níveis plasmáticos da sildenafil ligeiramente maior que o proporcional à dose.

Quando a sildenafil é administrada com alimentos, a taxa de absorção é reduzida. Na presença de uma refeição rica em lípidos há um retardo médio no T_{máx} de 60 minutos e uma redução média na C_{máx} de 29%, porém, a extensão da absorção não foi significativamente afetada (diminuição da AUC em 11%).

Distribuição

O volume de distribuição (V_{ss}) médio da sildenafil no estado de equilíbrio é de 105 L, indicando uma distribuição para os tecidos. Após doses orais de 20 mg três vezes ao dia, a média da concentração plasmática total máxima de sildenafil no estado de equilíbrio é de aproximadamente 113 ng/mL. A sildenafil e seu principal metabólito circulante N-desmetil apresentam taxa de ligação a proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas não depende das concentrações totais do fármaco.

Com base nas medidas de sildenafil no sêmen de voluntários saudáveis, foi demonstrado que menos de 0,0002% (em média 188 ng) da dose administrada estava presente no sêmen, 90 minutos após a administração do fármaco.

Metabolismo

A sildenafil é depurada predominantemente pelas isoenzimas hepáticas microsossomais CYP3A4 (principal via) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante resulta da N-desmetilação da sildenafil. Este metabólito apresenta um perfil de seletividade pela fosfodiesterase semelhante a da sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% em relação ao fármaco inalterado. Em voluntários saudáveis, as concentrações plasmáticas deste metabólito são de aproximadamente 40% das observadas para a sildenafil. O metabólito N-desmetil é metabolizado posteriormente, com uma meia-vida terminal de aproximadamente 4 h. Em pacientes com HAP, no entanto, a razão do UK-103,320 para a sildenafil é maior. As concentrações plasmáticas do metabólito N-desmetil são aproximadamente 72% das concentrações da sildenafil após a administração de 20 mg três vezes ao dia (traduzindo-se em 36% de contribuição para os efeitos farmacológicos da sildenafil). O efeito subsequente sobre a eficácia é desconhecido.

Eliminação

O clearance corporal total da sildenafil é de 41 L/h, com uma meia-vida de fase terminal resultante de 3-5 h. Após a administração oral ou intravenosa, a sildenafil é excretada na forma de metabólitos predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor grau na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de pacientes

Idosos: os voluntários idosos saudáveis (65 anos ou mais) apresentaram clearance de sildenafil reduzido, resultando em concentrações plasmáticas aproximadamente 90% maiores de sildenafil e do metabólito ativo N-desmetil em comparação com os observados em voluntários saudáveis mais jovens (18 - 45 anos). Devido às diferenças de idade na taxa de ligação às proteínas plasmáticas, o aumento correspondente da concentração plasmática da sildenafil livre foi de aproximadamente 40%.

Danos renais: em voluntários com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina = 30-80 mL/min), a farmacocinética da sildenafil não foi alterada após a administração de dose única oral de 50 mg. Em voluntários com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), o clearance da sildenafil foi reduzido, resultando em aumentos médios de AUC e de C_{máx} de 100% e de 88%, respectivamente, em comparação aos voluntários pareados para a idade sem insuficiência renal. Além disso, os valores de AUC e de C_{máx} do metabólito N-desmetil foram significativamente aumentados em 200% e 79%, respectivamente em indivíduos com comprometimento renal grave comparado a indivíduos com a função renal normal.

Danos hepáticos: em voluntários com cirrose hepática leve a moderada (Classes A e B de Child-Pugh), o clearance da sildenafil foi reduzido, resultando em aumento de AUC (85%) e de C_{máx} (47%) em comparação aos voluntários pareados para idade sem insuficiência hepática. A farmacocinética da sildenafil em pacientes com função hepática gravemente comprometida (Classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

Farmacocinética populacional

Idade, sexo, raça, função renal e hepática foram incluídas como fatores no modelo de farmacocinética populacional para avaliar a farmacocinética da sildenafil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar. O conjunto de dados disponível para avaliação farmacocinética populacional continha um amplo espectro de dados demográficos e de parâmetros laboratoriais associados às funções hepática e renal.

Nenhum dos fatores relacionados aos dados demográficos, função hepática ou renal apresentou impactos estatisticamente significativos sobre a farmacocinética da sildenafil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado de equilíbrio foram 20% – 50% maiores no intervalo de dose investigado de 20 – 80 mg três vezes ao dia em comparação aos voluntários saudáveis. A C_{mín} dobrou em comparação aos voluntários saudáveis. Os dois resultados sugerem clearance menor e/ou maior disponibilidade oral da sildenafil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em comparação aos voluntários saudáveis.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para humanos com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade potencial e toxicidade reprodutiva.

Em filhotes de ratos que foram tratados no período pré e pós-natal com 60 mg / kg de sildenafil, uma diminuição do tamanho da ninhada, um menor peso das crias no dia 1 e uma diminuição da sobrevivência de 4 dias foram observadas com exposições que foram cerca de cinquenta vezes a exposição humana esperada a 20 mg, três vezes ao dia. Efeitos em estudos não-clínicos foram observados em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Consistente com os efeitos conhecidos sobre a via de óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (vide “Características Farmacológicas”), a sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos, e, portanto, a coadministração com doadores de óxido nítrico (como o nitrato de amila) ou nitratos em qualquer forma é contraindicada.

A coadministração de inibidores da PDE5, incluindo sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase, tais como riociguat, está contraindicada, uma vez que pode potencialmente levar a hipotensão sintomática.

O citrato de sildenafil é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à sildenafil ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ação vasodilatadora

A sildenafil tem propriedades vasodilatadoras, resultando em reduções leves e transitórias da pressão arterial (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”). Antes de prescrever o sildenafil, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes que apresentem alguma condição subjacente poderiam ser afetados de forma adversa por estes efeitos vasodilatadores, por exemplo, pacientes com hipotensão de repouso (pressão arterial < 90/50 mmHg), pacientes com depleção hídrica, obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica.

Fatores de risco cardiovascular

Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte cardíaca repentina, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório na associação temporal ao uso de sildenafil para a disfunção erétil. A maioria, mas não todos, destes pacientes apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existente. Muitos desses eventos relatados ocorreram durante ou logo após a atividade sexual e, poucos eventos foram relatados logo após o uso de sildenafil sem atividade sexual. Outros eventos adversos relatados ocorreram horas ou dias após o uso de sildenafil e atividade sexual. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso de sildenafil, a atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, a combinação desses fatores ou outros fatores.

Eventos visuais

Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), condição rara e uma causa da diminuição da visão ou perda da visão, foi relatada raramente após a comercialização com o uso de todos os inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), incluindo sildenafil. A maioria desses pacientes tinham fatores de risco, como uma relação de escavação/disco pequena (disco cheio), idade acima de 50, diabetes, hipertensão, doença das artérias coronárias, hiperlipidemia e tabagismo. Um estudo de observação avaliou se o uso recente, episódico de inibidores de PDE5 (como uma classe), típico do tratamento de disfunção erétil, foi associado ao início agudo de NAION. Os resultados sugerem um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de NAION em cinco meias-vidas do uso do inibidor de PDE5. Com base na literatura publicada, a incidência anual de NAION é de 2,5 a 11,8 casos a cada 100.000 homens com idades ≥ 50 , por ano, na população em geral. No caso de perda de visão súbita, os pacientes devem ser aconselhados a parar de tomar sildenafil e consultar um médico imediatamente.

Indivíduos que já tiveram NAION têm risco aumentado de recorrência de NAION. Portanto, os médicos devem discutir esse risco com os pacientes, assim como a possibilidade de eles serem afetados de forma adversa pelo uso de inibidores de PDE5. Inibidores de PDE5, incluindo a sildenafil, devem ser usados com cuidado nesses pacientes e somente quando os benefícios previstos superarem os riscos.

Alfabloqueadores

A administração concomitante de sildenafil a pacientes em terapia com alfabloqueadores pode resultar em hipotensão sintomática em alguns indivíduos susceptíveis (vide “Interações Medicamentosas”). A fim de minimizar o potencial de desenvolvimento de hipotensão postural, pacientes em terapia com alfabloqueadores devem estar hemodinamicamente estáveis antes do início do tratamento com sildenafil. Os médicos devem alertar os pacientes sobre o que fazer no caso de sintomas de hipotensão postural.

Doença veno-oclusiva

Os vasodilatadores pulmonares podem piorar significativamente a condição cardiovascular de pacientes com doença pulmonar veno-oclusiva. Uma vez que não existem dados clínicos sobre a administração de sildenafil a pacientes com doença pulmonar veno-oclusiva, não se recomenda a administração de sildenafil a estes pacientes.

Retinite pigmentosa

A segurança da sildenafil não foi estudada em pacientes com conhecidos distúrbios retinianos degenerativos hereditários, como retinite pigmentosa (uma minoria destes pacientes apresenta distúrbios genéticos de fosfodiesterases da retina), portanto, sildenafil deve ser administrada com cautela nestes pacientes.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos in vitro com plaquetas humanas indicam que a sildenafil potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio. Não existem informações de segurança sobre a administração da sildenafil a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou úlcera péptica ativa. Portanto, a sildenafil deve ser administrada com cautela a estes pacientes.

Priapismo

A sildenafil deve ser utilizada com cautela em pacientes com deformação anatômica do pênis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentam condições que podem predispor-los ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Ereções prolongadas e priapismo foram reportados com o uso de sildenafil na experiência pós-comercialização. Em um caso de ereção que persistir por mais de 4 horas, o paciente deve procurar assistência médica imediatamente. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode resultar em dano ao tecido peniano e perda permanente da potência.

Antagonistas da vitamina K

A incidência de epistaxe foi maior em pacientes com hipertensão arterial pulmonar secundária à doença do tecido conjuntivo (sildenafil 12,9%; placebo 0%) do que em pacientes com hipertensão pulmonar primária (sildenafil 3,0%; placebo 2,4%) e foi maior em pacientes tratados com sildenafil que receberam terapia oral concomitante com antagonista da vitamina K (8,8% versus 1,7% que não receberam concomitantemente antagonista da vitamina K).

Comprometimento auditivo

Casos de diminuição ou perda repentina de audição foram relatados por pequeno número de pacientes na pós-comercialização e em estudos clínicos com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco para diminuição ou perda repentina da audição. Nenhuma relação causal foi feita entre o uso de inibidores da PDE5 e diminuição ou perda repentina de audição. Os pacientes devem ser advertidos a consultarem o médico imediatamente em caso de diminuição ou perda repentina da audição.

Uso de sildenafil com bosentana

Em um estudo de pacientes com HAP (HAP primária e HAP secundária associada com DTC) em terapia de base com bosentana, nenhum benefício incremental (distância de caminhada de 6 minutos (6MDC)) da sildenafil coadministrada com bosentana foi demonstrado em comparação com bosentana isoladamente. Os resultados da 6MDC foram diferentes entre HAP primária e HAP associada com DTC. O resultado médio da combinação de sildenafil e bosentana foi numericamente inferior a bosentana isoladamente em pacientes com HAP associada com DTC, mas numericamente superior a bosentana isoladamente em pacientes com HAP primária. Portanto, os profissionais de saúde devem usar seu julgamento médico para avaliar a resposta clínica quando a sildenafil é coadministrada com bosentana na HAP primária. O uso combinado de sildenafil e bosentana em pacientes com HAP associada com DTC não é recomendado (vide “Resultados de Eficácia”).

Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia da sildenafil quando coadministrado com outro inibidor da PDE5, incluindo o Viagra®, não foi estudado em pacientes com HAP e o uso concomitante não é recomendado.

Na experiência pós-comercialização com sildenafil para disfunção erétil masculina, eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, angina instável, morte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquêmico transitório, hipertensão e hipotensão foram relatados na pós-comercialização em associação temporal com o uso da sildenafil. A maioria, porém, não todos desses pacientes, apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existentes. Muitos dos eventos que foram relatados ocorreram durante ou logo após a relação sexual e alguns ocorreram logo após o uso da sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes eventos estão relacionados diretamente a estes fatores de risco ou a outros fatores.

A administração concomitante de sildenafil com ritonavir não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso de sildenafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, e desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais mostraram toxicidade com relação ao desenvolvimento pós-natal (vide “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Devido à insuficiência de estudos, a sildenafil não deve ser utilizada por mulheres grávidas, a não ser em casos estritamente necessários.

O citrato de sildenafil é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres lactantes. Dados limitados indicam que a sildenafil e seu metabolito ativo são excretados no leite materno a níveis muito baixos. As quantidades ingeridas pelo lactente amamentado não deverão causar efeitos adversos. Os prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica de citrato de sildenafil para a mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança amamentada.

Não se sabe se a sildenafil é excretada no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando sildenafil é administrada à lactante.

Fertilidade

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de fertilidade (vide “Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Como tonturas e visão alterada foram relatados nos ensaios clínicos com sildenafil, os pacientes devem estar cientes de como eles podem ser afetados por sildenafil antes de dirigir ou operar máquinas. O efeito de sildenafil na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi estudado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Salvo disposição contrária, os estudos de interação medicamentosa foram realizados em homens adultos saudáveis com sildenafil oral. Estes resultados são relevantes para outras populações e vias de administração.

Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil

Estudos in vitro

O metabolismo da sildenafil é mediado principalmente pelas isoformas do citocromo P450 (CYP) 3A4 (via principal) e 2C9 (via secundária). Portanto, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir o clearance da sildenafil enquanto os indutores destas isoenzimas podem aumentar o clearance da sildenafil.

Estudos in vivo

Em um estudo conduzido com voluntários sadios do sexo masculino, a coadministração da sildenafil no estado de equilíbrio (80 mg três vezes ao dia) com um antagonista da endotelina, a bosentana, que é um indutor moderado das isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente CYP2C19, no estado de equilíbrio (125 mg duas vezes ao dia) resultou em uma redução de 62,6% na AUC e de 55,4% na C_{máx} da sildenafil (vide “Posologia e Modo de Usar”). A combinação de ambos os fármacos não resultou em alterações clinicamente significativas na pressão arterial (supina e ortostática) e foi bem tolerada em voluntários sadios.

A administração concomitante do inibidor de protease de HIV, ritonavir, que é um inibidor altamente potente da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes ao dia) com a sildenafil (100 mg, dose única) resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na C_{máx} e de 1.000% (11 vezes) na AUC plasmática da sildenafil. Em 24 horas, os níveis plasmáticos da sildenafil ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, em comparação a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafil foi administrada isoladamente. Isto é compatível com os efeitos acentuados do ritonavir em um amplo espectro de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a coadministração da sildenafil com o ritonavir não é recomendada (vide “Posologia e Modo de Usar”).

A coadministração do inibidor de protease de HIV, saquinavir, um inibidor da CYP3A4, no estado de equilíbrio (1200 mg, três vezes ao dia) com a sildenafil (100 mg em dose única) resultou em aumentos de 140% na C_{máx} e de 210% na AUC da sildenafil. A sildenafil não apresentou efeitos sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose (vide “Posologia e Modo de Usar”). Espera-se que inibidores mais potentes da CYP3A4, como o cetoconazol e o itraconazol apresentem efeitos similares aos do ritonavir (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Quando uma dose única de 100 mg de sildenafil foi administrada junto com a eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, duas vezes ao dia por 5 dias), houve um aumento de 182% da exposição sistêmica da sildenafil (AUC). Para recomendações de dose (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Inibidores de CYP3A4 como claritromicina, telitromicina e nefazodona são esperados para ter um efeito entre a de ritonavir e inibidores do CYP3A4, como saquinavir ou eritromicina, um aumento de sete vezes na exposição é assumido. Portanto ajustes de dose são recomendados ao usar esses inibidores do CYP3A (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Em voluntários sadios do sexo masculino, não houve evidências de um efeito da azitromicina (500 mg/dia por 3 dias) sobre a AUC, C_{máx}, T_{máx}, constante de taxa de eliminação ou sobre a meia-vida subsequente da sildenafil ou de seu principal metabólito circulante.

A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e inibidor inespecífico da CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas da sildenafil, quando coadministrada com sildenafil (50 mg) a voluntários sadios.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetaram a biodisponibilidade da sildenafil.

A coadministração de contraceptivos orais (etinilestradiol 30 µg e levonorgestrel 150 µg) não afetou a farmacocinética da sildenafil.

O nicorandil é um híbrido de ativador do canal de potássio e nitrato. Devido ao componente nitrato, ele tem o potencial de apresentar várias interações com a sildenafil.

Uso de sildenafil com bosentana (vide “Advertências e Precauções”).

Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE5 (vide “Advertências e Precauções”).

Análises Farmacocinéticas Populacionais Inibidores do CYP3A4 e betabloqueadores

Uma análise farmacocinética populacional dos dados de pacientes em estudos clínicos indicou uma redução de aproximadamente 30% no clearance de sildenafil quando coadministrada com inibidores leves/moderados do CYP3A4 e uma redução de aproximadamente 34% do clearance de sildenafil quando coadministrada com betabloqueadores. Demonstrou-se que a exposição à sildenafil sem medicamentos concomitantes é cinco vezes mais alta na dose de 80 mg três vezes ao dia, quando comparada à exposição ao medicamento na dose de 20 mg três vezes ao dia. Esta variação da concentração cobre a exposição aumentada de sildenafil observada em estudos especificamente desenhados para avaliar a interação com inibidores do CYP3A4 (exceto inibidores potentes como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir).

Indutores do CYP3A4

Uma análise farmacocinética populacional de dados de pacientes em estudos clínicos indicou um aumento de aproximadamente três vezes no clearance de sildenafil quando coadministrada com indutores leves do CYP3A4, o que é consistente com o efeito da bosentana no clearance de sildenafil em voluntários saudáveis. Espera-se que a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4 leve a uma queda substancial nos níveis plasmáticos de sildenafil.

Uma análise farmacocinética populacional de dados da sildenafil de pacientes com HAP adultos em estudos clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança da sildenafil oral de 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionada a uma dose estável de bosentana (62,5 mg – 125 mg duas vezes ao dia) indicou uma redução na exposição à sildenafil com coadministração de bosentana, similar à observada em voluntários saudáveis (vide “Resultados de Eficácia”, “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”).

Efeitos da sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

A sildenafil é um inibidor fraco das isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 do citocromo P450 (CI50 > 150 µM). Não se espera que a sildenafil afete a farmacocinética de compostos que sejam substratos destas enzimas CYP em concentrações clinicamente relevantes.

Estudos in vivo

Consistente com os efeitos conhecidos sobre a via óxido nítrico/GMPc (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”), a sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos e sua coadministração com doadores de óxido nítrico ou nitratos em qualquer forma é, portanto, contraindicada (vide “Contraindicações”).

Nos 3 estudos de interação medicamentosa específica, o alfabloqueador doxazosina (4 mg e 8 mg) e a sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) foram administrados simultaneamente a pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) estabilizada com o tratamento com doxazosina. Nestas populações de estudo, foram observadas reduções adicionais médias das pressões arteriais sistólica e diastólica supinas de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respectivamente, e reduções adicionais médias da pressão arterial ortostática de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respectivamente. Quando a sildenafil e a doxazosina foram administradas simultaneamente a pacientes estabilizados na terapia com a doxazosina, não houve relatos frequentes de pacientes que experimentaram hipotensão postural sintomática. Esses relatos incluíram tontura e sensação de cabeça vazia, porém não síncope. A administração concomitante de sildenafil a pacientes recebendo terapia com alfabloqueadores pode resultar em hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide “Advertências e Precauções”).

Em um estudo de interação específica, em que a sildenafil (100 mg) foi coadministrada com anlodipino a pacientes hipertensos, houve uma redução máxima média adicional na pressão arterial sistólica supina de 8 mmHg. A redução máxima média adicional correspondente à pressão arterial diastólica supina foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais de pressão arterial foram de magnitude semelhante a observada quando a sildenafil

foi administrada isoladamente a voluntários sadios (vide “Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas”).

Nenhuma interação significativa foi demonstrada quando a sildenafil (50 mg) foi coadministrada à tolbutamida (250 mg) ou à varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pela CYP2C9.

A sildenafil (50 mg) não potencializou o aumento do tempo de sangramento causado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

A sildenafil (50 mg) não potencializou os efeitos hipotensores do álcool em voluntários sadios com níveis máximos médios de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL).

Em um estudo realizado com voluntários sadios, a sildenafil no estado de equilíbrio (80 mg, três vezes ao dia) resultou em um aumento de 49,8% na AUC e de 42% na C_{máx} da bosentana (125 mg, duas vezes ao dia) (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Uma análise farmacocinética populacional de dados de um estudo de pacientes com HAP adultos em terapia de base com bosentana (62,5 mg - 125 mg duas vezes ao dia) indicou um aumento da AUC da bosentana com coadministração de sildenafil em estado de equilíbrio (20 mg três vezes ao dia) de uma magnitude inferior em relação ao que é observado em voluntários saudáveis quando coadministrada com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (vide “Resultados de Eficácia” e “Posologia e Modo de Usar”).

A sildenafil (100 mg, dose única) não afetou a farmacocinética no estado de equilíbrio de inibidores de protease de HIV, saquinavir e ritonavir, ambos os quais são substratos da CYP3A4.

A sildenafil não apresentou impacto clinicamente significativo sobre os níveis plasmáticos dos contraceptivos orais (etinilestradiol 30 µg e levonorgestrel 150 µg).

População pediátrica

Estudos sobre interação foram realizados apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O citrato de sildenafil deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Uso em adultos

A dose recomendada é de 20 mg três vezes ao dia. Os comprimidos devem ser tomados a cada 6 a 8 horas aproximadamente, com ou sem alimentos, por via oral.

Uso em pacientes utilizando outros medicamentos

A administração concomitante de inibidores mais potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) com citrato de sildenafil não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”).

O ajuste de dose para 20 mg duas vezes ao dia deverá ser considerado quando a sildenafil é administrada a pacientes que já estejam fazendo uso concomitante de inibidores da CYP3A4, tais como eritromicina e

saquinavir. O ajuste de dose para 20 mg uma vez ao dia é recomendado no caso de coadministração com inibidores mais potentes da CYP3A4, como a claritromicina, telitromicina e nefazodona.

Podem ser necessários ajustes de dose do citrato de sildenafil a se administrar junto com indutores da CYP3A4 (vide “Interações Medicamentosas”). Entretanto, não existem outros dados para apoiar o aumento da dose de citrato de sildenafil em combinação com bosentana (vide “Resultados de Eficácia”, “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes de dose em pacientes idosos.

Insuficiência renal

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal, incluindo insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min).

Insuficiência hepática

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Classes A e B de Child-Pugh). O citrato de sildenafil não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh).

Dose omitida

Caso o paciente esqueça de administrar citrato de sildenafil no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas.

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

No estudo pivotal placebo-controlado de sildenafil em hipertensão arterial pulmonar, foram tratados um total de 207 pacientes com sildenafil em doses diárias variando de 20 mg a 80 mg, três vezes ao dia e 70 pacientes foram tratados com placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência geral de descontinuação dos pacientes tratados com sildenafil na dose diária recomendada de 20 mg três vezes ao dia foi baixa (2,9%), assim como nos pacientes tratados com placebo (2,9%). Os 259 indivíduos que completaram o estudo pivotal entraram no estudo de extensão de longo prazo. Doses até 80 mg, três vezes ao dia, foram estudadas e, depois de 3 anos, 87% dos 183 pacientes em tratamento estavam recebendo sildenafil 80 mg três vezes ao dia.

No estudo placebo-controlado de sildenafil como adjuvante ao tratamento com epoprostenol intravenoso, em hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 pacientes foram tratados com sildenafil com doses diárias variando de 20 mg a 80 mg três vezes ao dia e epoprostenol e, 131 pacientes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência geral de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes tratados com sildenafil/epoprostenol foi de 5,2% comparado a 10,7% de pacientes tratados com placebo/epoprostenol. Duzentos e quarenta e dois indivíduos que completaram o estudo inicial entraram em um estudo de extensão de longo prazo. Doses até 80 mg, três vezes ao dia (4 vezes a dose máxima recomendada de 20mg três vezes ao dia), foram estudadas e depois de 3 anos 68% dos 133 pacientes em tratamento estavam recebendo sildenafil 80 mg três vezes ao dia.

As reações adversas a medicamentos mais comumente relatadas (≥ 10%) com citrato de sildenafil no conjunto de dados combinados comparado ao placebo foram: cefaleia, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgão (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Reações Adversas reportadas em ≥ 3% dos pacientes tratados com sildenafil, e mais frequente (diferença > 1%) em pacientes no estudo pivotal ou em conjunto de dados combinados de dois estudos placebo-controlados de sildenafil na HAP (nas doses de 20, 40 ou 80 mg três vezes ao dia):

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10
Infecções e infestações		gripe

Distúrbios psiquiátricos		insônia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	
Distúrbios oculares		distúrbios visuais ^a , visão turva
Distúrbios vasculares	rubor	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		epistaxe, tosse ^a , congestão nasal
Distúrbios gastrointestinais	diarreia, dispepsia	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	dor nas extremidades	mialgia, dor nas costas
Distúrbios gerais e condições no local da administração		pirexia ^a

^a Distúrbio visual, tosse e pirexia cumpriram os critérios estabelecidos no A1481140, e com base na avaliação clínica foram incluídos, embora no conjunto de dados combinados de A1481140 e A1481141, eles não preencheram os mesmos critérios.

Em um estudo para avaliar os efeitos de diferentes níveis de dose de sildenafil sobre a mortalidade em adultos com HAP, o grupo que recebeu a dose mais baixa de 5 mg três vezes ao dia (4 vezes menor que a dose recomendada) apresentou maior número de óbitos observados (todos relacionados à doença/doença subjacente em estudo), eventos adversos sérios e eventos adversos graves do que os grupos de 20 mg três vezes ao dia (dose recomendada) e 80 mg três vezes ao dia (4 vezes a dose máxima recomendada) (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Em geral, os dados de segurança para sildenafil 20 mg três vezes ao dia (dose recomendada) e para a dose mais alta, sildenafil 80 mg três vezes ao dia (4 vezes a dose máxima recomendada), foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido da sildenafil em estudos anteriores de HAP em adultos. As reações adversas notificadas com mais frequência que ocorreram ($\geq 5\%$) no conjunto de dados combinados de citrato de sildenafil foram cefaleias e tonturas.

Experiência pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização as seguintes reações adversas foram reportadas com o uso de sildenafil: Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: priapismo, aumento de ereção (frequência não conhecida).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos de dose única em voluntários com doses de até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas em doses menores, porém as taxas de incidência e as gravidades aumentaram.

Em casos de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte padrões, conforme necessário. Não se espera que a diálise renal acelere o clearance, uma vez que o citrato de sildenafil apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1136

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Ou

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus – AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SAC 0800-019 19 14
www.ems.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/06/2022.

bula-prof-243430-EMS-150622a

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2016	1338641/16-7	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA, devido ao registro do produto	VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
20/05/2016	NA	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar

10/01/2017	NA	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
19/07/2017	1495366/17-8	(10452) Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2017	1300794/17-7	11022 – RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	27/06/2017	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar

23/12/2021	8450570/21-2	(10452) Genérico – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
03/02/2022	0436969/22-0	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 20 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar

21/03/2022	1284790/22-3	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 20 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar
-	-	(10452) - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 20 mg. Embalagem contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** unidades. *Embalagem fracionada **Embalagem hospitalar

citrato de sildenafil

EMS S/A

Comprimido revestido

25 mg

50 mg

100 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

citrato de sildenafil

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 unidades.

Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 ou 12 unidades.

Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

citrato de sildenafil* 35,12 mg
excipiente** q.s.p 1 com rev

*Cada comprimido revestido contém 35,12 mg de citrato de sildenafil, equivalente a 25,00 mg de sildenafil.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:

citrato de sildenafil* 70,24 mg
excipiente** q.s.p 1 com rev

*Cada comprimido revestido contém 70,24 mg de citrato de sildenafil, equivalente a 50,00 mg de sildenafil.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

citrato de sildenafil* 140,48 mg
excipiente** q.s.p 1 com rev

*Cada comprimido revestido contém 140,48 mg de citrato de sildenafil, equivalente a 100,00 mg de sildenafil.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, azul brilhante 133 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O citrato de sildenafil está indicado para o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Para que citrato de sildenafil seja eficaz, é necessário estímulo sexual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, citrato de sildenafil foi avaliado em relação a seu efeito, em homens com disfunção erétil (DE), na capacidade para realizar atividade sexual e em muitos casos, especificamente, ao efeito na capacidade de obter e manter uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. O citrato de sildenafil foi avaliado primariamente em doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados por até 6 meses de duração, usando vários desenhos de estudo (dose fixa, titulação, paralelo, cruzado). O citrato de sildenafil foi administrado para mais de 3000 pacientes com idade de 19 a 87 anos com DE de várias etiologias (orgânica, psicogênica, mista) com uma duração média de 5 anos. O citrato de sildenafil demonstrou melhora estatisticamente significativa comparada com placebo em todos os estudos. Os estudos que estabeleceram benefício demonstraram melhoras na taxa de sucesso para relações sexuais comparado com placebo.

A eficácia de citrato de sildenafil, determinada como sendo a capacidade de alcançar e manter uma ereção suficiente para a relação sexual, foi demonstrada nos estudos e foi mantida nas extensões de estudo (um ano). Nos estudos de dose fixa, a proporção de pacientes que relataram que o tratamento melhorou a ereção foi de 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg), em comparação a 25% para o placebo. Em adição à melhora da DE (disfunção erétil), a análise do IIFE demonstrou que o tratamento com citrato de sildenafil também melhorou os aspectos relacionados ao orgasmo, a satisfação sexual e a satisfação no geral.

Ao longo dos estudos, a proporção de pacientes que relataram melhora com a utilização de citrato de sildenafil foi de 59% dos pacientes diabéticos, 43% dos pacientes que sofreram prostatectomia total e 83% dos pacientes com lesões na medula espinhal (versus 16%, 15% e 12% com placebo, respectivamente).

Referências bibliográficas

- Buvat J, Gingell CJ, Jardin A, et al. Sildenafil (Viagra™), an oral treatment for erectile dysfunction: a 1-year, open-label, extension study. *J Urol* 1997;157(4 Suppl):204.
- Eardley I, Morgan RJ, Dinsmore WW, et al. UK-92,480, a new oral therapy for erectile dysfunction, a double-blind, placebo controlled trial with treatment taken as required. *J Urol* 1996; 155(No 5, Suppl):495A.
- Gingell C, Jardin A, Olsson A, et al. UK-92,480, a new oral treatment for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, once daily dose response study. *J Urol* 1996;155(No 5,Suppl):495A.
- Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338(20):1397-404.
- Morales A, Gingell, C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA™) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-74.
- Padma-Nathan H, Steers WD, Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Int J Clin Prac* 1998;52(6):1-5.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.
- Steers W, Guay AT, Leriche A, et al. Assessment of the efficacy and safety of Viagra® (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction during long-term treatment. *Int J Impot Res* 2001;13:261-7.
- Jackson G1, Gillies H, Osterloh I. Past, present, and future: a 7-year update of Viagra (sildenafil citrate). *Int J Clin Pract.* 2005 Jun;59(6):680-91.

Desfechos de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados

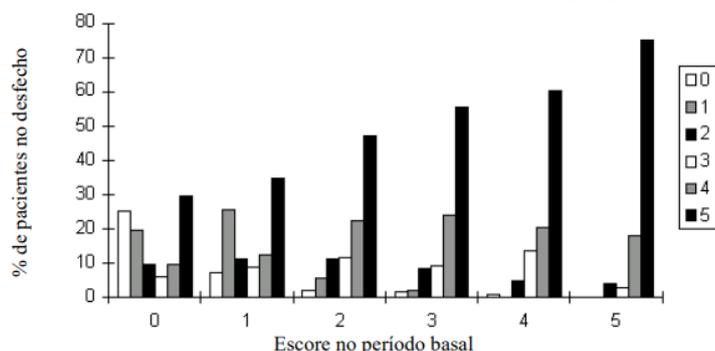
A eficácia de citrato de sildenafil foi avaliada na maioria dos estudos usando vários instrumentos de avaliação. A medida primária nos principais estudos foi um questionário de função sexual (o Índice Internacional de Função Erétil – IIEF) aplicado durante um período inicial (run-in) sem tratamento, de 4 semanas, no período basal (baseline), em consultas de acompanhamento e no final do tratamento domiciliar duplo-cego, placebo-controlado. Duas das questões do IIEF serviram de desfechos primários do estudo; respostas categorizadas foram obtidas para questões sobre (1) a capacidade de obter ereções suficientes para ter relações sexuais e (2) a manutenção da ereção após a penetração. O paciente respondeu a ambas as questões na consulta final das últimas 4 semanas do estudo. As possíveis respostas categorizadas a estas questões foram (0) sem tentativa de relação sexual, (1) nunca ou quase nunca, (2) poucas vezes, (3) às vezes, (4) na maioria das vezes e (5) quase sempre ou sempre. Foram também coletadas outras informações como parte do IIEF sobre outros aspectos da função sexual, incluindo informações sobre a função erétil, orgasmo, desejo, satisfação com a relação sexual e satisfação sexual geral. Os dados de função sexual também foram registrados pelos pacientes em um diário. Além disto, a eficácia global foi questionada aos pacientes e opcionalmente foi administrado um questionário à parceira.

Resultados de eficácia em estudos controlados

O efeito em um dos principais desfechos, manutenção de ereções após a penetração, é mostrado na Figura 1, para os resultados combinados de 5 estudos de dose fixa, de dose-resposta de mais de um mês de duração, mostrando a resposta de acordo com a função no período basal (baseline). Os resultados com todas as doses foram combinados, mas os escores mostraram melhoras maiores com as doses de 50 e 100 mg do que com 25 mg. O padrão de respostas foi semelhante para a outra questão principal, a capacidade de obter ereção suficiente para a relação sexual. Os estudos de titulação, nos quais a maioria dos pacientes recebeu 100 mg, mostraram resultados semelhantes. A Figura 1 mostra que, independente dos níveis da função no período basal (baseline), a função subsequente em pacientes tratados com citrato de sildenafil foi melhor do que a vista em pacientes tratados com placebo.

Ao mesmo tempo, a função durante o tratamento foi melhor em pacientes tratados e que apresentavam função menos prejudicada no período basal (baseline).

Efeito de citrato de sildenafil na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)



Efeito de placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)

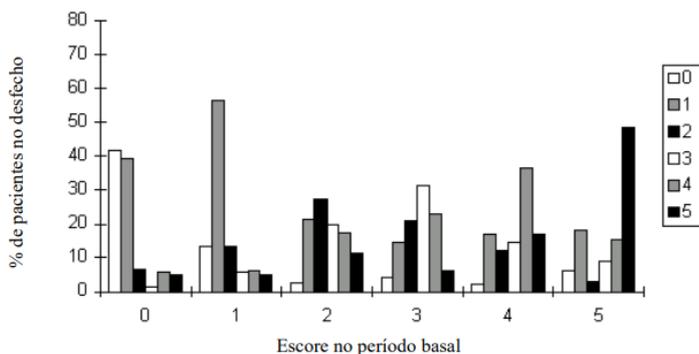
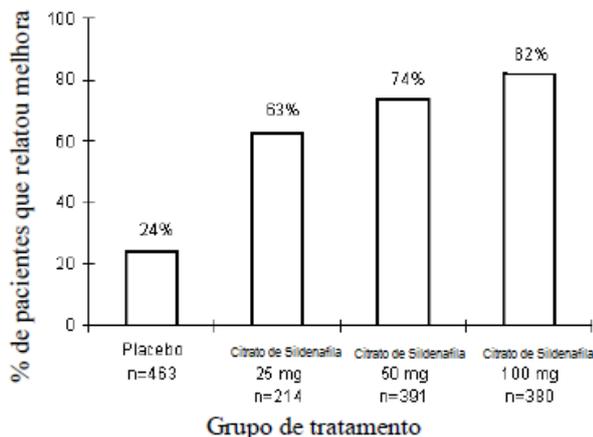


Figura 1. Efeito de citrato de sildenafila e placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)

A frequência de pacientes relatando melhora de ereções em resposta a uma questão global em quatro dos estudos de dose fixa, randomizados, duplo-cegos, paralelos, placebo-controlados (1797 pacientes) de 12 a 24 semanas de duração é mostrada na Figura 2. Estes pacientes tiveram disfunção erétil no período basal (baseline) que foi caracterizada por escores médios de 2 (poucas vezes) nas principais questões de IIEF. A disfunção erétil foi atribuída a etiologias orgânicas (58%, geralmente não caracterizadas, mas incluindo diabetes e excluindo lesões da medula espinal), psicogênicas (17%) ou mistas (24%). 63%, 74% e 82% dos pacientes com 25 mg, 50 mg ou 100 mg de citrato de sildenafila, respectivamente, relataram uma melhora das suas ereções comparado a 24% com placebo. Nos estudos de titulação (n=644) (com a maioria dos pacientes eventualmente recebendo 100 mg) os resultados foram semelhantes.



Tratamento global $p < 0,0001$

Figura 2. Percentual de pacientes relatando uma melhora de ereções

Os pacientes nos estudos tiveram vários graus de DE. De um terço a metade dos pacientes nestes estudos relatou relações sexuais bem-sucedidas pelo menos uma vez durante um período inicial (run-in) sem tratamento, de 4 semanas.

Em muitos dos estudos, tanto de desenho de dose fixa, quanto de titulação, foram preenchidos diários pelos pacientes. Nestes estudos, envolvendo cerca de 1600 pacientes, as análises dos diários dos pacientes não mostraram nenhum efeito do citrato de sildenafila no número de tentativas de relações sexuais (cerca de 2 por semana), mas houve uma clara melhora relacionada à função sexual: as taxas de sucesso semanais por paciente foram em média de 1,3 com 50-100 mg de citrato de sildenafila vs. 0,4 com placebo; de modo semelhante, as taxas médias de sucesso por grupo (total de sucessos dividido pelo total de tentativas) foram de cerca de 66% com citrato de sildenafila vs. cerca de 20% com placebo.

Durante 3 a 6 meses de tratamento duplo-cego ou estudos abertos de longo prazo (1 ano) poucos pacientes saíram do tratamento ativo por algum motivo, incluindo falta de eficácia. No final do estudo de longo prazo, 88% dos pacientes relataram que citrato de sildenafila tinha melhorado as suas ereções.

Homens com DE não tratada tiveram escores do período basal (baseline) relativamente baixos para todos os aspectos da função sexual medidos (utilizando uma escala de 5 pontos) no IIEF. O citrato de sildenafila melhorou estes aspectos da função sexual: frequência, rigidez e manutenção de ereções, frequência de orgasmos; frequência e nível de desejo; frequência, satisfação e prazer na relação sexual; e satisfação geral no relacionamento.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de doses flexíveis, placebo-controlado incluiu somente pacientes com disfunção erétil atribuída a complicações do diabetes mellitus (n=268). Como nos outros estudos de titulação, os pacientes eram iniciados com 50 mg e podiam ajustar a sua dose para cima para 100 mg ou para baixo para 25 mg de

citrato de sildenafil. Todos os pacientes, entretanto, estavam recebendo 50 mg ou 100 mg no final do estudo. Houve uma melhora estatisticamente significativa nas duas principais questões do IIEF (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção das ereções após a penetração) com citrato de sildenafil comparado com placebo. Numa questão de melhora global, 57% dos pacientes de citrato de sildenafil relataram ereções melhores contra 10% dos pacientes de placebo. Os dados dos diários indicaram que com citrato de sildenafil, 48% das tentativas de relações sexuais foram bem-sucedidas versus 12% com placebo.

Foi conduzido um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de doses flexíveis (até 100 mg) de pacientes com disfunção erétil resultante de lesão da medula espinal (n=178). As alterações do período basal (baseline) nos escores de duas questões de desfecho (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção das ereções após a penetração) foram altamente estatisticamente significativas em favor de citrato de sildenafil. Numa questão de melhora global, 83% dos pacientes relataram ereções melhores com citrato de sildenafil versus 12% com placebo. Os dados dos diários indicaram que com citrato de sildenafil, 59% das tentativas de relações sexuais foram bem-sucedidas em comparação com 13% com placebo.

Em todos os ensaios, citrato de sildenafil melhorou as ereções de 43% de pacientes de prostatectomia radical comparado a 15% com placebo.

As análises de subgrupo de respostas a uma questão de melhora global em pacientes com etiologia psicogênica em dois estudos de dose fixa (n total = 179) e dois estudos de titulação (n total = 149) mostraram que 84% dos pacientes de citrato de sildenafil relataram melhoras nas ereções comparado com 26% dos pacientes de placebo. A alteração do período basal (baseline) nos escores nas duas questões de desfecho (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção de ereções após a penetração) foi estatisticamente significativa em favor de citrato de sildenafil. Os dados de diários em dois dos estudos (n=178) mostraram taxas de relações sexuais bem-sucedidas por tentativa de 70% para citrato de sildenafil e 29% para placebo.

Uma revisão de subgrupos populacionais demonstrou eficácia independente da gravidade, etiologia, raça e idade no período basal (baseline). O citrato de sildenafil foi efetivo numa ampla faixa de pacientes com DE, incluindo aqueles com uma história de doença arterial coronariana, hipertensão, outras doenças cardíacas, doença vascular periférica, diabetes mellitus, depressão, revascularização miocárdica, prostatectomia radical, ressecção transuretral da próstata (RTUP), lesão da medula espinal e em pacientes em tratamento com antidepressivos/antipsicóticos e anti-hipertensivos/diuréticos.

A análise dos dados de segurança não mostrou nenhuma diferença aparente no perfil de efeitos colaterais em pacientes tomando citrato de sildenafil com e sem medicação anti-hipertensiva. Esta análise foi realizada retrospectivamente e não tinha poder para detectar qualquer diferença pré-especificada em reações adversas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafil sob a forma de sal citrato, é uma terapia oral para a disfunção erétil. A sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Mecanismo de Ação

O mecanismo fisiológico responsável pela ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual. O óxido nítrico, então, ativa a enzima guanilato ciclase, que resulta no aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produzindo um relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, permitindo o influxo de sangue. A sildenafil não exerce um efeito relaxante diretamente sobre os corpos cavernosos isolados de humanos, mas melhora o efeito do óxido nítrico através da inibição da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), a qual é responsável pela degradação do GMPc nos corpos cavernosos. Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 causada pela sildenafil aumenta os níveis de GMPc nos corpos cavernosos, resultando no relaxamento da musculatura lisa e no influxo de sangue nos corpos cavernosos. A sildenafil, nas doses recomendadas, não exerce qualquer efeito na ausência de estimulação sexual. Estudos in vitro mostraram que a sildenafil é seletiva para a PDE5. Seu efeito é mais potente para a PDE5 quando comparado a outras fosfodiesterases conhecidas (10 vezes para a PDE6, > 80 vezes para a PDE1 e > 700 vezes para a PDE2, PDE3, PDE4, PDE7 e PDE11). A seletividade da sildenafil, aproximadamente 4000 vezes maior para a PDE5 versus a PDE3, é importante, uma vez que a PDE3 está envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

Estudos Clínicos

Cardíacos

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no ECG de voluntários sadios do sexo masculino que receberam doses únicas orais de sildenafil de até 100 mg. O valor máximo médio de redução da pressão arterial sistólica na posição supina, após uma dose oral de 100 mg, foi de 8,3 mmHg. O valor correspondente da pressão arterial diastólica foi de 5,3 mmHg. Um efeito mais significativo, porém igualmente transitório, na pressão arterial foi observado em pacientes recebendo nitratos e citrato de sildenafil concomitantemente (vide “Contraindicações” e “Interações Medicamentosas”). Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose única oral de 100 mg de sildenafil, em 14 pacientes com doença arterial coronária (DAC) grave (pelo menos uma artéria coronária com estenose > 70%), a pressão sanguínea média sistólica e diastólica, no repouso, diminuiu 7% e 6%, respectivamente, comparada à linha de base. A pressão sanguínea sistólica pulmonar média diminuiu 9%. A sildenafil não apresentou

efeitos sobre o débito cardíaco, não prejudicou o fluxo de sangue através das artérias coronárias com estenose e resultou em melhora (aproximadamente 13%) na reserva do fluxo coronário induzido por adenosina (tanto nas artérias com estenose como nas artérias de referência). Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, 144 pacientes com disfunção erétil e angina estável que estavam utilizando suas medicações antianginosas usuais (com exceção de nitratos) foram submetidos a exercícios até o limite da ocorrência de angina. O tempo de exercício de esteira foi significativa e estatisticamente superior (19,9 segundos; intervalo de confiança de 95%: 0,9–38,9 segundos) nos pacientes avaliáveis que haviam ingerido uma dose única de 100 mg de sildenafil, em comparação aos pacientes que ingeriram placebo em dose única. O período médio de exercício (ajustado para a linha de base) para o início da angina limitante foi de 423,6 segundos para sildenafil e de 403,7 segundos para o placebo. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com dose flexível (sildenafil até 100 mg) em homens (n = 568) com disfunção erétil e hipertensão arterial tomando dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos. A sildenafil melhorou as ereções em 71% dos homens comparado a 18% no grupo que recebeu placebo, e 62% de tentativas de relação sexual bem-sucedidas no grupo que recebeu a sildenafil comparado a 26% no grupo que recebeu placebo. A incidência de eventos adversos foi consistente quando comparado a outras populações de pacientes, assim como em indivíduos que tomam três ou mais agentes anti-hipertensivos.

Visual

Utilizando-se o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, foi observado em alguns indivíduos alterações leves e transitórias na distinção de cores (azul/verde) 60 minutos após a administração de uma dose de 100 mg; após 120 minutos da administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado à inibição da fosfodiesterase-6 (PDE6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. Estudos in vitro demonstram que a sildenafil é 10 vezes menos potente na PDE6 do que na PDE5. A sildenafil não exerce efeitos sobre a acuidade visual, sensibilidade de contrastes, eletroretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Um estudo clínico cruzado, placebo-controlado, com pacientes com degeneração macular precoce comprovadamente relacionada à idade (n = 9), demonstrou que a sildenafil (dose única de 100 mg) foi bem tolerada e não demonstrou alterações clinicamente significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, escala de Amsler, discriminação de cores, simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e foto estresse).

Propriedades Farmacocinéticas

A sildenafil apresenta uma farmacocinética dose-proporcional, dentro do intervalo de doses recomendadas. A sildenafil é eliminada predominantemente através do metabolismo hepático (principalmente via citocromo P450 3A4), e é convertida a um metabólito ativo com propriedades semelhantes à sildenafil inalterada.

Absorção

A sildenafil é rapidamente absorvida após administração oral, apresentando uma biodisponibilidade absoluta média de 41% (variando entre 25 - 63%). A sildenafil, a uma concentração equivalente a 3,5 nM, inibe em 50% a atividade da enzima humana PDE5, in vitro. Em homens, a média da concentração plasmática máxima de sildenafil livre, após a administração de uma dose única oral de 100 mg, é de aproximadamente 18 ng/mL ou 38 nM. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas de 30 a 120 minutos (em média 60 minutos) após uma dose oral, em jejum. Quando a sildenafil é administrada com uma refeição rica em lipídeos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no T_{máx} e uma redução média de 29% na C_{máx}, contudo, a extensão de absorção não foi significativamente afetada (AUC diminuiu em 11%).

Distribuição

O volume médio de distribuição da sildenafil no estado de equilíbrio (V_{ss}) (steady-state) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. A sildenafil e o seu principal metabólito circulante, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação proteica é independente da concentração total do fármaco. Com base nas medidas de sildenafil no sêmen de voluntários sadios, foi demonstrado que menos de 0,0002% (em média 188 ng) da dose administrada estava presente no sêmen dos pacientes, 90 minutos após a administração do fármaco.

Metabolismo

A sildenafil sofre depuração hepática principalmente pelas isoenzimas microsossomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante, que mais tarde também é metabolizado, resulta da N-desmetilação da sildenafil. Esse metabólito apresenta perfil de seletividade para as PDE semelhante a da sildenafil e potência de inibição in vitro para a PDE5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas desse metabólito são de aproximadamente 40% da verificada para a sildenafil em voluntários sadios. O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação

O clearance total da sildenafil é de 41 L/h, com meia-vida terminal de 3-5 horas. Após administração oral ou intravenosa, a sildenafil é excretada sob a forma de metabólitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos de pacientes especiais

Idosos

Voluntários sadios idosos (65 anos ou mais) apresentaram uma redução no clearance da sildenafil, resultando em concentrações plasmáticas aproximadamente 90% maiores de sildenafil e o metabólito ativo N-desmetil comparado às aquelas observadas em voluntários sadios mais jovens (18-45 anos). Devido a diferenças de idade na ligação às proteínas plasmáticas, o aumento correspondente na concentração plasmática da sildenafil livre foi de aproximadamente 40%.

Insuficiência Renal

Em voluntários com insuficiência renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL/min) e moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL/min), a farmacocinética a uma dose única oral de sildenafil (50 mg) não foi alterada. Em voluntários com insuficiência renal grave (clearance de creatinina \leq 30 mL/min), o clearance da sildenafil se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (100%) e da $C_{m\acute{a}x}$ (88%), comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide “Posologia e Modo de Usar”). Além disso, os valores da AUC e $C_{m\acute{a}x}$ do metabólito N-desmetil foram significativamente aumentados em 200% e 79%, respectivamente, em indivíduos com insuficiência renal grave comparado a indivíduos com função renal normal.

Insuficiência Hepática

Em voluntários com cirrose hepática (classe A e B de Child-Pugh) o clearance da sildenafil foi reduzido, resultando em um aumento da AUC (85%) e da $C_{m\acute{a}x}$ (47%) comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide “Posologia e Modo de Usar”). A farmacocinética da sildenafil em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Nenhuma evidência de carcinogenicidade relacionada com a droga foi revelada em um estudo de 24 meses em ratos com doses até 42 vezes a dose máxima recomendada para humanos (DMRH) em uma base de mg/kg e cerca de cinco vezes a DMRH em uma base mg/m² e em um estudo de 18-21 meses em camundongos com doses até 21 vezes a DMRH em uma base de mg/kg (aproximadamente duas vezes a DMRH com base em mg/m²). Testes bacterianos e de mutagenicidade in vivo foram negativos. Não houve efeito sobre a motilidade ou morfologia do espermatozoide após dose única oral de 100 mg de citrato de sildenafil em voluntários sadios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso do citrato de sildenafil está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.

Foi demonstrado que citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor dos nitratos de uso agudo e crônico, estando, portanto, contraindicada a administração a pacientes que estejam usando concomitantemente qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos; tanto os de uso frequente quanto os de uso intermitente (vide “Interações Medicamentosas”).

A coadministração de inibidores da PDE5, incluindo sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase, tais como riociguat, está contraindicada, uma vez que pode potencialmente levar a hipotensão sintomática.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes em tratamento com medicamentos que contenham qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O conhecimento da história clínica e a realização de um exame físico completo são necessários para se diagnosticar a disfunção erétil, determinar as prováveis causas e identificar o tratamento adequado.

Existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Portanto, os médicos podem considerar uma avaliação da condição cardiovascular dos seus pacientes antes de iniciarem qualquer tratamento para a disfunção erétil.

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada. Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório em associação temporal com o uso de citrato de sildenafil para a disfunção erétil. A maioria, mas não todos os pacientes, tinham fatores de risco cardiovascular pré-existente. Foi relatado que muitos desses eventos ocorreram durante ou logo após a atividade sexual e poucos foram relatados com ocorrência logo após o uso de citrato de sildenafil sem atividade sexual.

Relatou-se que outros ocorreram horas ou dias após o uso de citrato de sildenafil e atividade sexual. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso de citrato de sildenafil, à atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, à combinação desses fatores ou outros fatores.

Nos estudos clínicos, foi demonstrado que a sildenafil tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que resultam em uma diminuição transitória na pressão sanguínea (vide “Características Farmacológicas”). Este resultado traz pouca ou nenhuma consequência para a maioria dos pacientes. Entretanto, antes da sildenafil ser prescrita, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes com alguma doença pré-existente poderiam ser afetados de maneira adversa por esse efeito vasodilatador, especialmente quando em combinação com a atividade sexual.

Pacientes que têm alta susceptibilidade a vasodilatadores incluem aqueles que apresentam obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (por ex., estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) ou aqueles com uma síndrome rara de atrofia de múltiplos sistemas, se manifestando como um controle autônomo da pressão sanguínea gravemente comprometida.

Neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION), uma condição rara e uma causa da diminuição ou perda da visão, foi raramente relatada na pós-comercialização com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo a sildenafil. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco como baixa taxa de disco óptico ("crowded disc"), idade superior a 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo.

Um estudo observacional avaliou se o uso recente de inibidores de PDE5, como classe, foi associado ao início agudo de NAION. Os resultados sugerem um aumento aproximado de duas vezes no risco de NAION dentro de 5 meias-vidas de uso do inibidor de PDE5. Com base na literatura publicada, a incidência anual de NAION é de 2,5-11,8 casos por 100.000 homens com idade ≥ 50 por ano na população geral. No caso de perda repentina da visão, os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso de sildenafil e consultar um médico imediatamente.

Os indivíduos que já apresentaram NAION têm risco aumentado de recorrência. Portanto, os médicos devem discutir esse risco com esses pacientes e se eles podem ser adversamente afetados pelo uso de inibidores de PDE5. Os inibidores de PDE5, incluindo a sildenafil, devem ser usados com cautela nesses pacientes e apenas quando os benefícios antecipados superarem os riscos.

Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafil em pacientes recebendo α -bloqueadores, pois a coadministração pode levar à hipotensão sintomática em alguns poucos indivíduos suscetíveis (vide "Interações Medicamentosas"). A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável hemodinamicamente durante a terapia com α -bloqueadores antes de iniciar o tratamento com sildenafil. Deve-se considerar a menor dose de sildenafil para iniciar a terapia (vide "Posologia e Modo de Usar"). Além do mais, o médico deve alertar o que o paciente deve fazer caso ele apresente sintomas de hipotensão postural.

Uma minoria dos pacientes que têm retinite pigmentosa hereditária apresenta alterações genéticas das fosfodiesterases da retina. Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafil a pacientes com retinite pigmentosa, portanto, o citrato de sildenafil deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Estudos in vitro com plaquetas humanas indicam que a sildenafil potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio (um doador de óxido nítrico). Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafil a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa. Por esse motivo, o citrato de sildenafil deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Ereções prolongadas e priapismo foram relatados com sildenafil em experiências pós-comercialização. Em caso de persistência de ereção por mais do que 4 horas, o paciente deve procurar atendimento médico imediatamente. Se não for tratado imediatamente, o priapismo pode resultar em danos teciduais e impotência permanente.

A segurança e a eficácia das associações de citrato de sildenafil com outros inibidores de PDE5 ou outros tratamentos para hipertensão arterial pulmonar (HAP) que contenham sildenafil ou outros tratamentos para disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso dessas associações não é recomendado.

Diminuição repentina ou perda de audição foram relatadas em pequeno número de pacientes na pós-comercialização e em estudos clínicos com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo a sildenafil. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco para diminuição repentina ou perda de audição. Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e diminuição repentina ou perda de audição. Em caso de diminuição repentina ou perda de audição, os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso de sildenafil e a consultarem imediatamente um médico.

Fertilidade, gravidez e lactação

O citrato de sildenafil não está indicado para o uso em mulheres.

Não foi encontrado efeito teratogênico, diminuição da fertilidade ou eventos adversos no desenvolvimento peri/pós-natal em ratos e coelhos após administração oral de sildenafil.

Não existem estudos adequados e bem controlados da sildenafil em mulheres grávidas e lactantes.

Efeitos na habilidade de dirigir e de operar máquinas

Como tonturas e alterações na visão foram relatadas em ensaios clínicos com sildenafil, os pacientes devem estar cientes de como reagem à sildenafil, antes de dirigir ou operar máquinas. Não foi estudado o efeito de sildenafil sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil

Estudos in vitro

O metabolismo da sildenafil é mediado principalmente pelas isoformas do citocromo P450 (CYP), 3A4 (via

principal) e 2C9 (viasecundária). Portanto, inibidores dessas isoenzimas podem reduzir o clearance da sildenafil e os indutores podem aumentá-lo.

Estudos in vivo

Os dados farmacocinéticos populacionais de pacientes em estudos clínicos indicaram uma diminuição do clearance da sildenafil quando coadministrada com inibidores do citocromo CYP3A4 (tais como o cetoconazol, eritromicina ou cimetidina).

A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor CYP3A4 não-específico, causou um aumento de 56% na concentração plasmática da sildenafil, quando coadministrada com citrato de sildenafil 50 mg a voluntários saudáveis.

Quando uma dose única de 100 mg de citrato de sildenafil foi administrada com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia por 5 dias) houve um aumento de 182% na exposição sistêmica à sildenafil (AUC). Além disso, a coadministração de sildenafil (100 mg em dose única) e saquinavir (um inibidor da protease HIV), que também é um inibidor do CYP3A4, no estado de equilíbrio (1200 mg, 3 vezes por dia), resultou em um aumento de 140% na $C_{máx}$ e de 210% na AUC da sildenafil. A sildenafil não afetou a farmacocinética do saquinavir (vide “Posologia e Modo de Usar”). Espera-se que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, apresentem efeitos maiores.

A coadministração de sildenafil (100 mg em dose única) e ritonavir (um inibidor da protease HIV), que também é um potente inibidor do citocromo P450, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia), resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na $C_{máx}$ na sildenafil e de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática da sildenafil. Após 24 horas, os níveis de sildenafil no plasma ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, comparados a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafil foi administrada sozinha. Este dado é consistente com os efeitos marcantes do ritonavir em um espectro variado de substratos do citocromo P450. A sildenafil não apresentou qualquer efeito sobre a farmacocinética do ritonavir (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Quando a dose de sildenafil foi administrada, conforme recomendação, em pacientes recebendo inibidores potentes do citocromo CYP3A4, a concentração plasmática máxima de sildenafil livre não foi superior a 200 nM em todos os indivíduos avaliados, e foram consistentemente bem toleradas.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetam a biodisponibilidade de citrato de sildenafil.

Em um estudo com voluntários saudáveis do sexo masculino, a coadministração do antagonista de endotelina, bosentana (um indutor do CYP3A4 [moderado], CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) no estado de equilíbrio (125 mg, duas vezes por dia) com sildenafil no estado de equilíbrio (80 mg, três vezes por dia) resultou em uma redução de 62,6% e 55,4% na AUC e na $C_{máx}$ da sildenafil, respectivamente. A sildenafil aumentou a AUC e a $C_{máx}$ do bosentana em 49,8% e 42%, respectivamente. Espera-se que a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4, como a rifampicina, cause reduções ainda maiores nas concentrações plasmáticas da sildenafil.

Os dados farmacocinéticos dos pacientes incluídos em estudos clínicos não demonstraram qualquer efeito da medicação concomitante sobre a farmacocinética da sildenafil, quando essas medicações foram agrupadas da seguinte forma: inibidores do citocromo CYP2C9 (tais como tolbutamida, varfarina), inibidores do citocromo CYP2D6 (tais como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos), tiazidas e diuréticos relacionados, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de canais de cálcio. A AUC do metabólito ativo, N-desmetil sildenafil, estava aumentada em 62% por diuréticos de alça e poupadores de potássio e 102% pelos betabloqueadores não específicos. Não se espera que estes efeitos sobre o metabólito tenham consequências clínicas.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino não existiram evidências sobre o efeito da azitromicina (500 mg diários, por 3 dias) na AUC, $C_{máx}$, $T_{máx}$, constante da taxa de eliminação ou na meia-vida da sildenafil ou de seu principal metabólito circulante.

Efeitos do citrato de sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

A sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Uma vez que o pico de concentração plasmática da sildenafil é de aproximadamente 1 μM após as doses recomendadas, é improvável que o citrato de sildenafil altere o clearance dos substratos dessas isoenzimas.

Estudos in vivo

Foi demonstrado que o citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor da terapêutica com nitratos, tanto de uso agudo quanto crônico. Portanto, o uso de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos ou nitritos orgânicos, de uso regular ou intermitente com citrato de sildenafil, é contraindicado (vide “Contraindicações”).

Em 3 estudos específicos de interação fármaco-fármaco, o α -bloqueador doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) foram administrados simultaneamente a pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) estável em tratamento com doxazosina. Foi observado, nesta população de estudo, que as reduções adicionais médias da pressão sanguínea na posição supina foi de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, e as reduções adicionais médias da pressão sanguínea em pé foi de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respectivamente.

Quando a sildenafil é coadministrada com doxazosina em pacientes estáveis em terapia com doxazosina, houve

relatos infrequentes de pacientes que apresentaram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tontura e sensação de cabeça vazia, mas sem desmaio. A coadministração de sildenafil a pacientes em terapia com α -bloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns poucos indivíduos suscetíveis (vide “Advertências e Precauções” e “Posologia e Modo de Usar”).

Não foi demonstrada interação significativa quando a sildenafil (50 mg) foi coadministrada com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), sendo que ambas são metabolizadas pelo citocromo CYP2C9.

O citrato de sildenafil (100 mg) não afetou a farmacocinética do estado de equilíbrio dos inibidores da protease HIV, saquinavir e ritonavir, ambos substratos do citocromo CYP3A4. (vide “Interações Medicamentosas – Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil”).

O citrato de sildenafil em estado de equilíbrio (80 mg, três vezes ao dia) resultou em um aumento de 49,8% na AUC do bosentana e um aumento de 42% na $C_{máx}$ do bosentana (125 mg, duas vezes ao dia) (vide “Interações Medicamentosas – Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil”).

O citrato de sildenafil (50 mg) não potencializou o aumento no tempo de sangramento provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O citrato de sildenafil (50 mg) não potencializou os efeitos hipotensores do álcool em voluntários sadios com níveis médios máximos de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL).

Não foi observada interação quando a sildenafil (100 mg) foi coadministrada com anlodipino em pacientes hipertensos. A média da redução adicional da pressão arterial na posição supina foi de 8 mmHg (sistólica) e 7 mmHg (diastólica).

A análise de dados sobre segurança não demonstrou qualquer diferença no perfil de efeitos colaterais em pacientes tratados com citrato de sildenafil, na presença e ausência de medicação anti-hipertensiva.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor azul, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de citrato de sildenafil destinam-se à administração por via oral.

Uso em Adultos

Para a maioria dos pacientes, a dose recomendada é de 50 mg em dose única, administrada, quando necessária, aproximadamente 1 hora antes da relação sexual. De acordo com a eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para uma dose máxima recomendada de 100 mg ou diminuída para 25 mg. A dose máxima recomendada é de 100 mg. A frequência máxima recomendada de citrato de sildenafil é de 1 vez ao dia.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina = 30 – 80 mL/min). Uma vez que o clearance da sildenafil é reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), uma dose de 25 mg deve ser considerada.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Uma vez que o clearance da sildenafil é reduzido em pacientes com insuficiência hepática (classe A ou B de Child-Pugh) (por ex.: cirrose), uma dose de 25 mg deve ser considerada. A farmacocinética da sildenafil em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

Uso em pacientes que utilizam outras medicações

Considerando a extensão da interação em pacientes em tratamento concomitante com sildenafil e ritonavir (vide “Interações Medicamentosas”), recomenda-se não exceder a dose única máxima de 25 mg de sildenafil em um período de 48 horas. Uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada em pacientes recebendo terapia concomitante com inibidores da CYP3A4 (por ex.: eritromicina, saquinavir, cetoconazol, itraconazol) (vide “Interações Medicamentosas”).

A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável durante a terapia com α -bloqueadores antes de iniciar o tratamento com sildenafil. Além disso, deve-se considerar a menor dose de sildenafil para iniciar a terapia (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”). Foi demonstrado que citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor dos nitratos. Portanto, a administração a pacientes que fazem uso de medicamentos doadores de óxido nítrico ou nitratos sob qualquer forma, é contraindicada.

Uso em crianças

O citrato de sildenafila não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).

Uso em idosos

O ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos foram, em geral, transitórios e de natureza leve a moderada.

Em estudos de dose fixa, a incidência de alguns eventos adversos aumentou com a dose. A natureza dos eventos adversos em estudos de dose flexível, que refletem de forma mais adequada o regime posológico recomendado, foi semelhante àquela observada nos estudos de dose fixa.

As reações adversas mais comumente relatadas foram cefaleia e rubor.

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listada por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Infecções e infestações			Rinite	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Sonolência	Convulsão*, Recorrência de convulsão*, Síncope
Distúrbios oculares		Visão embaçada, Distúrbios visuais, Cianopsia	Dor ocular, Fotofobia, Fotopsia, Cromatopsia, Hiperemia ocular, Ofuscamento visual	Edema ocular, Inchaço ocular, Olho seco, Asthenopia, Visão de halo, Xantopsia, Eritropsia, Distúrbio ocular, Hiperemia conjuntival, Irritação ocular, Sensação anormal nos olhos, Edema de pálpebra
Distúrbios cardíacos			Taquicardia, Palpitação	
Distúrbios vasculares		Ondas de calor, Rubor	Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, distúrbios torácicos e do mediastino		Congestão nasal	Epistaxe, Congestão dos seios nasais	Fechamento ou aperto na garganta, Secura nasal, Edema nasal
Distúrbios gastrointestinais		Náusea, Dispepsia	Doença do refluxo gastroesofágico, Vômitos, Dor no abdômen superior, Boca seca	Hipoestesia oral
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Rash cutâneo	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			Mialgia, Dor nas extremidades	
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama				Priapismo*, Aumento da ereção
Distúrbios gerais e			Sensação de calor	Irritabilidade

condições no local da administração				
Exames laboratoriais			Aumento da frequência cardíaca	

*Reação adversa identificada pós-comercialização

Nas doses acima da variação de dose recomendada, eventos adversos foram semelhantes àqueles detalhados acima, mas foram relatados com mais frequência.

Após a análise de estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados, envolvendo mais de 700 pessoas-ano só utilizando placebo e mais de 1300 pessoas-ano tratadas com sildenafil, observou-se que não há diferenças na taxa de incidência de infarto do miocárdio ou a taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes tratados com sildenafil comparados àqueles recebendo placebo. A taxa de incidência de infarto do miocárdio foi de 1,1 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafil. E a taxa de incidência de mortalidade cardiovascular foi de 0,3 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafil.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos realizados com voluntários sadios utilizando doses únicas de até 800 mg, os eventos adversos foram semelhantes àqueles observados com doses inferiores; no entanto, a taxa de incidência e gravidade foram maiores. Em casos de superdosagem, medidas gerais de suporte devem ser adotadas conforme a necessidade.

Uma vez que a sildenafil se encontra fortemente ligada às proteínas plasmáticas e não é eliminada pela urina, não se espera que a diálise renal possa acelerar o clearance da sildenafil.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS-1.0235.1117

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº 22.234

Registrado e embalado por: **EMS S/A**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/–SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/12/2023.

bula-prof-384649-EMS-v2

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/01/2016	1201823/16-6	10459- GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicado nobulário.	VPS	25mg em embalagens contendo 1, 2, 4 e 8 50mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12 100mg em embalagens contendo 1,2,4 e 8comprimidos.
21/08/2018	0823030/18-7	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	14/04/2016 11/02/2016	1554977/16-1 1257993/16-9	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós- Registro -CLONE	23/07/2018 23/07/2018	DIZERES LEGAIS	VPS	25mg em embalagens contendo 1, 2, 4 e 8 50mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12.
29/04/2021	1642576/21-6	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9 Reações adversas	VPS	25mg em embalagens contendo 1, 2, 4 e 8 50mg em embalagens contendo 1, 2, 4, 8 e 12.
8449822/21- 1	23/12/2021	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 e 8 unidades. Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 e 12 unidades. Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 e 8 unidades.
30/11/2022	4995087/22-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de	NA	NA	NA	NA			Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 e 8 unidades.

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 e 12 unidades. Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 e 8 unidades.
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/01/2024	0112781/24-1	10506 - GENÉRICO - Modificação Pós-Registro - CLONE	30/01/2024	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 unidades. Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4, 8 ou 12 unidades. Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 unidades.