

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

citrato de sildenafil

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

citrato de sildenafil comprimido 25 mg. Embalagem contendo 4 comprimidos.

citrato de sildenafil comprimido 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 ou 8 comprimidos.

citrato de sildenafil comprimido 100 mg. Embalagem contendo 4 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 25 mg contém:

citrato de sildenafil 35,1 mg
(equivalente a 25 mg de sildenafil)

excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, copovidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, azul de indigotina, laca de alumínio, sacarina sódica).

Cada comprimido de 50 mg contém:

citrato de sildenafil 70,2 mg
(equivalente a 50 mg de sildenafil)

excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, copovidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, azul de indigotina, laca de alumínio, sacarina sódica).

Cada comprimido de 100 mg contém:

citrato de sildenafil 140,4 mg
(equivalente a 100 mg de sildenafil)

excipientes q.s.p. 1 comprimido
(celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, copovidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, azul de indigotina, laca de alumínio, sacarina sódica).

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, o 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 21 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 21 estudos. Os estudos que estabeleceram benefício demonstraram melhoras na taxa de sucesso para relações sexuais comparado com placebo.

A eficácia do citrato de sildenafil, determinada como sendo a capacidade de alcançar e manter uma ereção suficiente para a relação sexual, foi demonstrada nos 21 estudos e foi mantida em estudos de longa duração (um ano). Em 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 função erétil, a análise do IIFE demonstrou que o tratamento com citrato de sildenafil também melhorou os aspectos relacionados ao orgasmo, satisfação sexual e satisfação geral.

Ao longo de todos os estudos, a proporção de pacientes que relataram melhora com a utilização do 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).

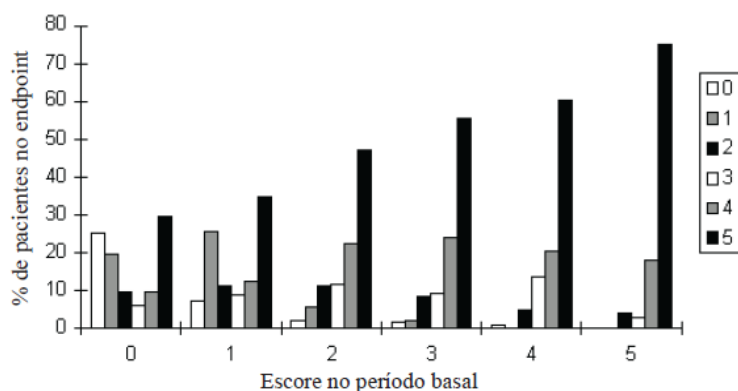
Desfechos de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados

A eficácia do 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 do 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*)

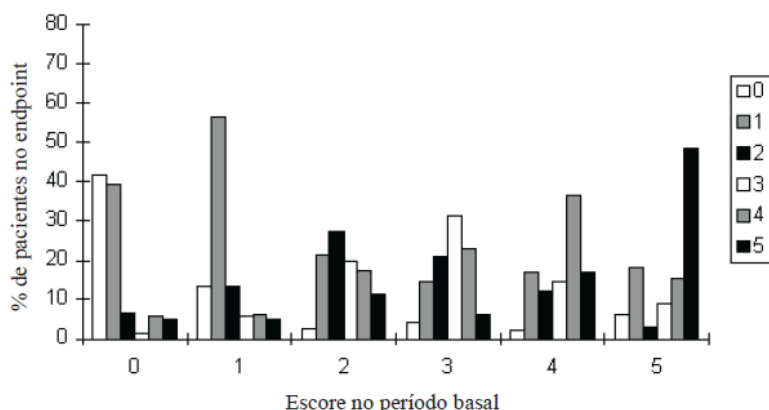
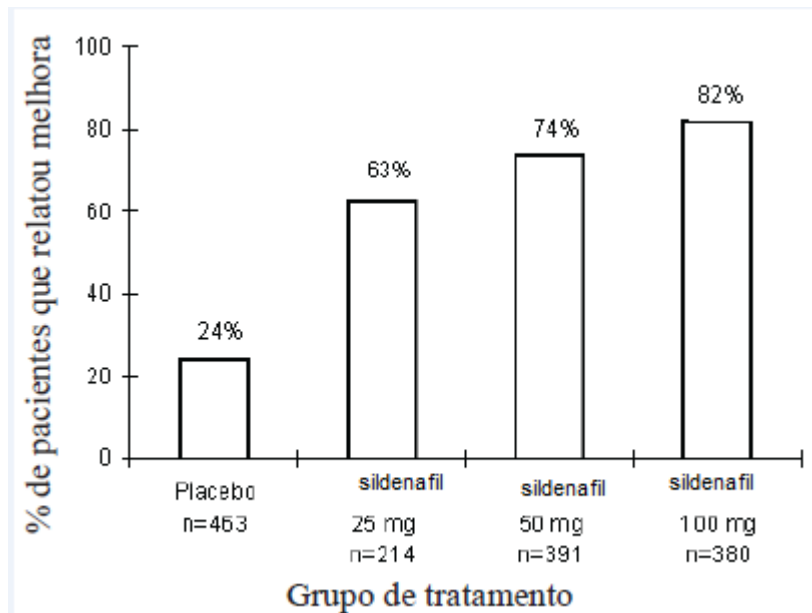


Figura 1. Efeito de citrato de sildenafil e placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (*baseline*)

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 do citrato de sildenafil, 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 de citrato de sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil 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 item 4. Contraindicações e vide item 6. 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 microssomais 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 àquelas 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_{máx} (88%) comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Além disso, os valores da AUC e C_{máx} 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_{máx} (47%), comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide item 8. 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 revelado 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 saudáveis.

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, contraindicado 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 item 6. Interações Medicamentosas).

A coadministração de inibidores da PDE5, incluindo sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase, tais como riociguato, 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 item 3. 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 meia 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 item 6. 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 item 8. 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, 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

Não foi estudado o efeito de citrato 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 (via secundária). 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 sadios.

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 item 8. 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 $C_{\text{máx}}$ 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 item 8. 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 $C_{\text{máx}}$ da sildenafil, respectivamente. A sildenafil aumentou a AUC e a $C_{\text{máx}}$ 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 recaptação 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 beta-bloqueadores 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, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, 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 isoformas do citocromo P450, isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$). 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 item 4. 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 itens 5. Advertências e Precauções e 8. 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 item 6. 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 item 6. 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

O **citrato de sildenafil** comprimidos deve ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido azul, circular, levemente manchado.

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 e 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 item 6. 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 item 6. 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 item 5. Advertências e Precauções e item 6. 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 sildenafil** 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 do Sistema de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$)
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, Secura nos olhos, 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 musculoesquelético s e do tecido conjuntivo			Mialgia, Dor nas extremidades	
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama				Priapismo*, Aumento da ereção
Distúrbios gerais e condições no local de administração			Sensação de calor	Irritabilidade
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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 sildenafila 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 sildenafila.

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0479
Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher
CRF-PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 24/09/2015.

Fabricado por:
Sandoz Private Ltd.
Mumbai - Índia

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

Ou

Fabricado por:
Salutas Pharma GmbH
Barleben – Alemanha

Registrado e Importado por:
Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR
CNPJ: 61.286.647/0001-16
Indústria Brasileira

Ou

Registrado e Fabricado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rod. Celso Garcia Cid (PR - 445), Km 87, Cambé - PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

