

citrato de sildenafila

Forma Farmacéutica e Apresentação

Comprimido revestido de 25 mg. Embalagem contendo 4 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido de 50 mg. Embalagem contendo 1, 2, 4 e 8 comprimidos revestidos.
Comprimido revestido de 100 mg. Embalagem contendo 4 comprimidos revestidos.

USO ADULTO USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:
sildenafil (na forma de citrato).....25 mg
excipiente q.s.p.*.....1 com rev

Cada comprimido revestido de 50 mg contém:
sildenafil (na forma de citrato).....50 mg
excipiente q.s.p.*.....1 com rev

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:
sildenafil (na forma de citrato).....100 mg
excipiente q.s.p.*.....1 com rev
* celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose + macrogol, dióxido de titânio, corante alumínio laca azul 1.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: citrato de sildenafila 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 sildenafila seja eficaz, é necessário estímulo sexual.

Cuidados de armazenamento: manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade: o número do lote e o prazo de validade encontram-se impressos na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Gravidez e lactação: citrato de sildenafila não é indicado para o uso em mulheres e crianças (< 18 anos).

Cuidados de administração: citrato de sildenafila deve ser ingerido inteiro, no máximo 1 vez ao dia, conforme recomendação médica. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre o horário, a dose e a duração do tratamento.

Reações adversas: informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações indesejáveis. As reações adversas mais comuns incluem: dor de cabeça, rubor (vermelhidão), tontura, dispepsia, congestão nasal, diarreia e distúrbios visuais (leves e transitórios; predominantemente visão com traços coloridos, mas também sensibilidade aumentada à luz ou visão turva).

Contraindicações e Precauções: citrato de sildenafila está formalmente contraindicado a pacientes em tratamento com medicamentos para angina de peito que contenham nitratos, tais como: propilnitrito, isossorbida, nitroglicerina, dinitrato de isosorbitol, entre outros. O citrato de sildenafila também é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafila, sob a forma de sal citrato, é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. A sildenafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE-5), 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 ativa a enzima guanilato ciclase, que por sua vez induz um aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produzindo um relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, permitindo o influxo de sangue. A sildenafila não exerce um efeito relaxante diretamente sobre os corpos cavernosos isolados de humanos, mas aumenta o efeito relaxante do óxido nítrico através da inibição da fosfodiesterase-5 (PDE-5), a qual é responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso. Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE-5 causada pela sildenafila aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando no relaxamento da musculatura lisa e no influxo de sangue nos corpos cavernosos. A sildenafila, nas doses recomendadas, não exerce qualquer efeito sobre a ausência de estimulação sexual. Estudos in vitro mostraram que a sildenafila é seletiva para a PDE-5. Seu efeito é mais potente para a PDE-5 quando comparado a outras fosfodiesterases conhecidas (10 vezes para a PDE-6, > 80 vezes para a PDE-1 e > 700 vezes para a PDE-2, PDE-3, PDE-4, PDE-7 - PDE-11). A seletividade da sildenafila, aproximadamente 4000 vezes maior para a PDE-5 versus a PDE-3, é importante, uma vez que a PDE-3 está envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

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) uma hora após a administração de uma dose de 100 mg; 2 horas após a administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado à inibição da fosfodiesterase-6 (PDE-6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. Estudos in vitro demonstram que a sildenafila é 10 vezes menos potente para a PDE-6 do que para a PDE-5. A sildenafila 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 sildenafila (dose única de 100 mg) foi bem tolerada e não resultou em alterações clinicamente significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, escala de Amster, discriminação de cores, simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e foto estresse).

Propriedades Farmacocinéticas

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

Absorção: a sildenafila é rapidamente absorvida após administração oral, apresentando uma biodisponibilidade absoluta média de 40% (variando entre 25 - 63%). A sildenafila, a uma concentração equivalente a 3,5 nM, inibe em 50% a atividade da enzima humana PDE-5, *in vitro*. Em homens, a média da concentração plasmática máxima de sildenafila 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 sildenafila 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}.

Distribuição: o volume médio de distribuição da sildenafila no estado de equilíbrio (steady-state) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. A sildenafila 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 sildenafila no sêmen de voluntários sadios, 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 sildenafila 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 sildenafila. Esse metabólito apresenta perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante a da sildenafila e potência de inibição *in vitro* para a PDE-5 de aproximadamente 50% daquela verificada para o fármaco inalterado.

As concentrações plasmáticas desse metabólito são de aproximadamente 40% da verificada para a sildenafila. O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação: o *clearance* total da sildenafila é de 41 L/h, com meia-vida terminal de 3-5 horas. Após administração oral ou intravenosa, a sildenafila 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 (com idade igual ou superior a 65 anos) apresentaram uma redução no *clearance* da sildenafila, com concentrações plasmáticas do fármaco livre, aproximadamente 40 % maiores que aquelas observadas em voluntários sadios mais jovens (18-45 anos) (vide "posologia").

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 relativa a uma dose única oral de sildenafila (50 mg) não foi alterada.

Em voluntários com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min), o *clearance* da sildenafila se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (100%) e da C_{máx} (88%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide "Posologia").

Insuficiência Hepática: em voluntários com cirrose hepática (Child-Pugh A e B) o *clearance* da sildenafila se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (84%) e da C_{máx} (47%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide "Posologia").

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade: a sildenafila não foi carcinogênica quando administrada a ratos por 24 meses, com uma dose que resultou em uma exposição sistêmica total ao fármaco (AUCs), para a sildenafila livre e seu principal metabólito, de 29 e 42 vezes (para ratos machos e fêmeas, respectivamente) as exposições observadas em homens que receberam a Dose Máxima Recomendada para Humanos (DMRH) de 100 mg de sildenafila. A sildenafila não foi carcinogênica quando administrada a camundongos por um período de 18-21 meses em doses de até a Dose Máxima Tolerada (DMT) de 10 mg/kg/dia, aproximadamente 0,6 vezes a DMRH na base de mg/m². A sildenafila foi negativa nos testes in vitro realizados em células bacterianas e em células do ovário de hamster chinês para a detecção de mutagenicidade, assim como nos testes in vitro em linfócitos humanos e in vivo em micrônúcleo de camundongo para a detecção de clastogenicidade. Não houve prejuízo da fertilidade em ratos que receberam sildenafila em doses de até 60 mg/kg/dia por 36 dias (fêmeas) e 102 dias (machos), uma dose que produziu um valor de AUC de mais de 25 vezes a AUC observada em homens. Não houve efeito sobre a motilidade ou morfologia do espermatozoide após dose única oral de 100 mg de citrato de sildenafila em voluntários sadios.

Informações Adicionais de Estudos Clínicos

Estudos Clínicos Cardíacos

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no ECG de voluntários sadios que receberam doses únicas de citrato de sildenafila de até 100 mg. O valor médio da redução máxima da pressão arterial sistólica na posição supina após uma dose oral de 100 mg, foi de 8,4 mmHg. O valor correspondente da pressão arterial diastólica foi de 5,5 mmHg. Um efeito mais significativo, porém igualmente transitório, na pressão arterial foi observado em pacientes recebendo nitratos e citrato de sildenafila concomitantemente (vide "Contraindicações" e "Interações Medicamentosas"). Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose única oral de 100 mg de sildenafila, 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 de sangue sistólica de pulso arterial diminuiu 9%. A sildenafila 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 significativamente 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 sildenafila 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 sildenafila e de 403,7 segundos para o placebo.

Estudos Clínicos de Eficácia

A eficácia e segurança de citrato de sildenafila foram avaliadas em 21 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, com duração de até 6 meses. O citrato de sildenafila foi administrado a mais de 3000 pacientes com idades variando entre 19 e 87 anos, com disfunção erétil de diferentes etiologias (orgânica, psicogênica, mista). A eficácia foi avaliada utilizando-se um questionário de avaliação global de ereções, através do Índice Internacional da Função Erétil (IIFE, um questionário validado da função erétil) e um questionário para a parceira. A eficácia de citrato de sildenafila, 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 sildenafila 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 de citrato de sildenafila 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).

INDICAÇÕES

O citrato de sildenafila 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 sildenafila seja eficaz, é necessário estímulo sexual.

CONTRAINDICAÇÕES

O uso do citrato de sildenafila está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula. Foi demonstrado que citrato de sildenafila potencializa o efeito hipotensor dos nitratos de uso agudo ou crônico, estando, portanto, contraindicada a administração a pacientes usuários de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos; tanto os de uso frequente quanto os de uso intermitente (vide "Interações Medicamentosas").

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 requerer uma avaliação da condição cardiovascular dos seus pacientes antes de iniciarem qualquer tratamento para a disfunção erétil. Nos estudos clínicos, foi demonstrado que a sildenafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que resultam em uma diminuição transitória na pressão sanguínea (vide "Estudos Clínicos"). Este resultado traz pouca ou nenhuma consequência para a maioria dos pacientes. Entretanto, antes da sildenafila ser prescrita, os médicos devem considerá-la 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 (estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) ou aqueles com uma síndrome rara de atrofia de múltiplos sistemas, se manifestando como um

088744 citrato de sildenafila

Dimensões: 180 x 295 mm

Material:Papel sulfite 56 g/m²

Pantone Process Black c

Nº da Arte:BU-1946

Cód. LAETUS:128

QuarkXpress 8.1.6 (MAC)

Prova 02final 05/05/2010

Antonio

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL

ÁREA	VISTO	DATA
Desenv. Embalagem	_____	_____
Depto. Marketing	_____	_____
Desenv. Galênico	_____	_____
Registro de Produto	_____	_____



controle autônomo da pressão sanguínea gravemente comprometido. Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatómicas 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). Os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada. A segurança e a eficácia das associações de citrato de sildenafil com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso dessas associações não é recomendado. 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, citrato de sildenafil deve ser administrado com precaução a esses pacientes. 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.

Uso durante a Gravidez e Lactação

O citrato de sildenafil não está indicado para o uso em mulheres. Não foi observada nenhuma evidência de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e coelhos que receberam até 200 mg/kg/dia de sildenafil durante a organogênese. Estas doses representam, respectivamente, cerca de 20 a 40 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) na base de mg/m², em um indivíduo de 50 kg. No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratas, a dose que não produziu efeito adverso foi de 30 mg/kg/dia administrada por 36 dias em ratas não-pretas a AUC com esta dose foi aproximadamente 20 vezes a AUC observadas em humanos. Não existem estudos adequados e bem controlados da sildenafil em mulheres grávidas.

Uso em Crianças: citrato de sildenafil não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).

Uso em idosos: voluntários idosos saudáveis com idade igual ou superior a 65 anos, apresentaram uma redução no clearance de sildenafil (vide "informações técnicas – Farmacocinética em Grupos de Pacientes Especiais"). Uma vez que níveis maiores podem aumentar a eficácia e incidência de eventos adversos, uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada (vide "Posologia").

Efeitos na Habilidade de Dirigir e de Operar Máquinas: não existem recomendações quanto à habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre o citrato de 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.

Estudos *in vivo*
Os dados farmacocinéticos populacionais de pacientes em estudos clínicos indicaram uma diminuição do clearance da sildenafil quando co-administrada com inibidores do citocromo CYP3A4 (tais como o cetoconazol, eritromicina ou cimetidina). A cimetidina (800 mg), um inibidor não-específico do citocromo CYP, causou um aumento de 56% na concentração plasmática da sildenafil, quando co-administrada 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 específico 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_{max} e de 210% na AUC da sildenafil. A sildenafil não afetou a farmacocinética do saquinavir (vide "Posologia"). 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_{max} 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"). Quando doses de sildenafil foram administradas, 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 bem toleradas. Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não exerceram qualquer efeito sobre a biodisponibilidade de citrato de 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 tobutamida, 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 (ECA) 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_{max}, T_{max}, 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, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC₅₀ > 150 M). Uma vez que o pico de concentração plasmática da sildenafil é de aproximadamente 1 M após as doses recomendadas, é improvável que citrato de sildenafil altere o clearance dos substratos dessas isoenzimas.

Estudos *in vivo*
Foi demonstrado que 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 nitratos orgânicos, de uso regular ou intermitente com citrato de sildenafil, é contraindicado (vide "Contraindicações"). Nenhuma interação significativa foi demonstrada com a tobutamina (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. O citrato de sildenafil (50 mg) não potencializou o aumento no tempo de sangramento provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg) e os efeitos hipotensores do álcool em voluntários saudáveis com níveis médios máximos de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL). Não foi observada interação quando a sildenafil 100 mg foi co-administrada 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.

REAÇÕES ADVERSAS

O citrato de sildenafil foi administrado a mais de 3700 pacientes (com idade variando de 19 a 87 anos) durante estudos clínicos realizados no mundo todo. Mais de 550 pacientes foram tratados durante um período superior a um ano. Nos estudos clínicos placebo controlados a frequência da descontinuação devido a eventos adversos relacionados ao citrato de sildenafil (2,5%) não foi significativamente diferente daquela observada com o placebo (2,3%). Os eventos adversos foram em geral, transitórios e de natureza leve a moderada. No decorrer dos diferentes protocolos de estudos clínicos, os eventos adversos relatados pelos pacientes com citrato de sildenafil foram em geral, semelhantes. Em estudos de dose fixa, a incidência de alguns eventos adversos aumentou com a dose. A natureza dos eventos em estudos de dose flexível, que refletem de forma mais

adequada o regime posológico recomendado, foi semelhante àquela observada nos estudos de dose fixa. Quando o citrato de sildenafil foi administrado conforme recomendação (isto é, quando necessário) em estudos clínicos placebo-controlados de dose flexível, os seguintes eventos adversos foram relatados.

Evento adverso	Porcentagem de pacientes que relataram eventos	
	citrato de sildenafil N= 734	Placebo N= 725
Cefaleia	16%	4%
Rubor cutâneo	10%	1%
Dispepsia	7%	2%
Congestão nasal	4%	2%
Infecção do trato urinário	3%	2%
Alteração visual*	3%	0%
Diarreia	3%	1%
Tonturas	2%	1%
Exantema (rash)	2%	1%

*Alteração visual: leves e transitórias, predominante distorção de cores, mas também sensibilidade aumentada à luz ou visão turva. Nestes estudos, somente um paciente descontinuou devido a alterações visuais.

Outras reações adversas que ocorreram em uma taxa > 2%, com a sildenafil e com o placebo foram: infecção do trato respiratório, dor nas costas, resfriado e artralgia.

Nos estudos de dose fixa, dispepsia (17%) e alterações visuais (11%) foram mais comumente observadas com uma dose de 100 mg do que com doses mais baixas. Com doses acima da posologia recomendada, a ocorrência de eventos adversos foi semelhante àquela descrita acima, porém, de uma maneira geral, foram relatados com maior frequência.

Os seguintes eventos adversos ocorreram em < 2% dos pacientes incluídos em estudos clínicos controlados; a relação causal com citrato de sildenafil é incerta. Os eventos relatados incluíram aqueles com uma relação plausível com o uso do medicamento; os eventos menos importantes e os relatos imprecisos demais para serem considerados significativos, foram omitidos:

Generais: edema facial, reação de fotossensibilidade, choque, astenia, dor, calafrios, queda acidental, dor abdominal, reação alérgica, dor torácica, lesão por acidente.
Cardiovasculares: angina do peito, bloqueio AV, enxaqueca, síncope, taquicardia, palpitação, hipotensão, hipotensão postural, isquemia miocárdica, trombose cerebral, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, ECG anormal, cardiomiopatia.
Digestivos: vômitos, glossite, colite, disfagia, gastrite, gastroenterite, esofagite, gengivite, boca seca, testes de função hepática anormais, hemorragia retal e angiodisplasia.

Sangue e linfático: anemia e leucopenia.
Metabólicos e nutricionais: sede, edema, gota, diabetes instável, hiperglicemia, edema periférico, hiperuricemia, reação hipoglicêmica, hipematremia.
Musculoesqueléticos: artrite, artrose, mialgia, ruptura do tendão, tenossinovite, dor ossea, miastenia e sinovite.

Nervosos: ataxia, hipertonia, neuralgia, neuropatia, parestesia, tremor, vertigem, depressão, insônia, sonolência, sonhos anormais, diminuição dos reflexos, hipoestesia.

Respiratórios: asma, dispneia, laringite, faringite, sinusite, bronquite, aumento de catarro, aumento da tosse.

Pele e anexos: urticária, herpes simples, prurido, sudorese, úlcera da pele, dermatite de contato, dermatite estomatocutânea.

Orgãos dos sentidos: miopia, conjuntivite, fotofobia, tinitus (zumbido), dor ocular, surdez, dor de ouvido, hemorragia ocular, catarata, olhos secos.

Uroginais: cistite, noctúria, frequência urinária, aumento da mama, incontinência urinária, ejaculação anormal, edema genital e anorgasmia.

Após a análise de estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados, envolvendo mais de 700 pessoas-ano utilizando placebo e mais de 1300 pessoas-ano tratadas com sildenafil, observou-se que não há diferenças entre a taxa de incidência de infarto do miocárdio e a taxa de mortalidade cardiovascular quando os pacientes tratados com sildenafil foram comparados aqueles 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. Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização.

Generais: reação de hipersensibilidade.
Cardiovascular: hipotensão, síncope, taquicardia e palpitação.
Gastrotintestinal: vômito
Urogenital: ereção prolongada e/ou priapismo.
Orgãos do sentido: dor ocular, olhos vermelhos

POSOLOGIA

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 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 idosos e Populações especiais

Os seguintes fatores estão associados a aumentos dos níveis plasmáticos de sildenafil: idade > 65 anos (40% de aumento da AUC), disfunção hepática (p. ex. cirrose, 84%), disfunção renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min, 100%) e uso concomitante de inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (eritromicina, 1825%, saquinavir, 210%). Pode ser esperado também que a utilização de inibidores do citocromo P450 3A4 mais potentes, tais como cetoconazol e itraconazol, resultaria em um aumento dos níveis plasmáticos de sildenafil (vide "interações medicamentosas").

Uma vez que níveis plasmáticos mais elevados podem aumentar tanto a eficácia como a incidência de eventos adversos, uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada para estes pacientes. Considerando a extensão da interação em pacientes em tratamento concomitante com sildenafil e ritonavir (vide "interações medicamentosas"), é recomendado que não seja administrada uma dose maior que 25 mg de sildenafil dentro de um período de 48 horas. Foi demonstrado que citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor dos nitratos, portanto sua administração a pacientes que fazem uso de medicamentos doadores de óxido nítrico ou nitratos sob qualquer forma, é contraindicada.

Uso em Crianças: citrato de sildenafil não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).

SUPERDOSAGEM

Em estudos realizados com voluntários saudáveis utilizando doses únicas de até 800 mg, os eventos adversos foram semelhantes aqueles observados com doses inferiores; no entanto, a taxa de incidência se mostrou superior. Em casos de superdosagem, medidas gerais de suporte deverão 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 a depuração da sildenafil.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dr^a Maria Geisa P. de Lima e Silva
CRF-SP nº 8.082
Reg. MS nº 1.0583.0684

Registrado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.
Hortolândia/SP



"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"



BU-1946 - LAETUS-128

APROVAÇÃO DE ARTE FINAL

ÁREA	VISTO	DATA
Desenv. Embalagem	_____	_____
Depto. Marketing	_____	_____
Desenv. Galênico	_____	_____
Registro de Produto	_____	_____