

BULA CITRATO DE SILDENAFILA DIMENSÕES: 200 x 300 mm - DOBRADA
Arquivo: 46030908 BU SILDENAFILA.indd Plataforma: PC - Software: InDesign CS Cod. Sandoz: 46030908 Cod. Ean: Ident code: Pharmacode: 1046 Prova nº: 04 - Data: 21.06.2010 Finalização: 22.06.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores ■ Pantone Black

ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL  
- Lançamento

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 21/06/2010

1046

# citrato de sildenafil



Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

## APRESENTAÇÕES

**Comprimido 25 mg.** Embalagem contendo 4 comprimidos.  
**Comprimido 50 mg.** Embalagem contendo 2, 4 ou 8 comprimidos.  
**Comprimido 100 mg.** Embalagem contendo 4 comprimidos.

## 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, copovidone, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, indigo carmine alumínio laca, 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, copovidone, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, indigo carmine alumínio laca, 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, copovidone, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, indigo carmine alumínio laca, sacarina sódica)

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

**Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.**

**Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.**

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.

O **citrato de sildenafil** deve ser mantido em sua embalagem original. Conservado a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

O **citrato de sildenafil** não é indicado para o uso em mulheres e crianças (< 18 anos).

O **citrato de sildenafil** 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. Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações indesejáveis. As reações adversas mais comuns incluem: dor de cabeça, rubor (vermelhidão), tontura, dispepsia (má digestão), congestão nasal, palpação e visão anormal (leves e transitórias; predominantemente visão com traços coloridos, mas também sensibilidade aumentada à luz ou visão turva).

Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização. 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.

Caso você note diminuição ou perda repentina da audição e/ou visão interrompa imediatamente o uso de **citrato de sildenafil** e consulte seu médico (vide "Advertências e Precauções").

O **citrato de sildenafil** está formalmente contra-indicado a pacientes em tratamento com medicamentos para angina de peito que contenham nitratos, tais como: Sustrate® (propatinitrato) - Bristol-Myers Squibb; Monocordil® (isosorbida) - Laboratórios Baldacci; Isordil® (isosorbida) - Sigma Pharma; Nitradisc® (nitroglicerina) - Laboratórios Pfizer; Nitroderm TTS® (nitroglicerina) - Novartis Biociências; Nitrolin® (nitroglicerina) - Biobrás; Isocord® (dinitrato de isosorbital) - Laboratório Sinterápio Industrial Fato; Cincordil® (isosorbida) - Sigma Pharma; Isosorbida - Cazi Química; Angil (isosorbida) - Sanval; Tridil® (nitroglicerina) - Cristália Prods. Quim. Farmacêuticos; entre outros.

O **citrato de sildenafil** também é contra-indicado 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 TOMAR REMÉDIOS SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafil sob a forma de sal citrato, é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. A sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando no relaxamento da musculatura lisa e no influxo de sangue nos corpos cavernosos. A sildenafil, nas doses recomendadas, não exerce qualquer efeito sobre a ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* mostraram que a sildenafil 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 sildenafil, 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.

### Estudos Clínicos

#### Cardíacos

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no ECG de voluntários sadios do sexo masculino que receberam doses únicas orais de **citrato de sildenafil** 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 8,3 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 "Contra-indicações" 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 estresse foi significativamente 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 comparada a 18% no grupo que recebeu placebo. Houve 62% de tentativas de relação sexual bem-sucedidas no grupo que recebeu a sildenafil comparadas 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) uma hora após a administração de uma dose de 100 mg; 2 horas após a administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceso 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 sildenafil é 10 vezes menos potente para a PDE-6 do que para a PDE-5. A sildenafil não exerce efeitos sobre a acuidade visual, sensibilidade de contrastes, eletroretinogramas, pressão intra-ocular 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 resultou em 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).

#### Eficácia

A eficácia e segurança de **citrato de sildenafil** foram avaliadas em 21 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, com duração de até 6 meses. O **citrato de sildenafil** 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, diário 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 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 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 espinal (versus 16%, 15% e 12% com placebo, respectivamente).

### 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 PDE-5, *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<sub>max</sub> e uma redução média de 29% na C<sub>max</sub>, contudo, a extensão de absorção não foi significativamente afetada (AUC reduzida em 11%).

**Distribuição:** O volume médio de distribuição da sildenafil no estado de equilíbrio (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 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, 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 semelhança para as fosfodiesterases semelhante a da sildenafil e potência de inibição *in vitro* para a PDE-5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas máximas do 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 4h.

**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 ≤ 30 mL/min), o clearance da sildenafil se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (100%) e da C<sub>max</sub> (88%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide "Posologia"). Além disso, os valores da AUC e C<sub>max</sub> 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 se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (85%) e da C<sub>max</sub> (47%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide "Posologia"). A farmacocinética da sildenafil em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

### Dados de Segurança Pré-Clínicos

**Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade:** A sildenafil 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 sildenafil 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 sildenafil. A sildenafil 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/m<sup>2</sup>. A sildenafil 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 micronúcleo de camundongo para a detecção de clastogenicidade. Não houve prejuízo da fertilidade em ratos que receberam sildenafil 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 sildenafil** em voluntários sadios.

### 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.

### CONTRA-INDICAÇÕES

O uso do **citrato de sildenafil** está contra-indicado 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 ou crônico, estando portanto, contra-indicada a administração a pacientes usuários de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitratos 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

1046

BULA CITRATO DE SILDENAFILA DIMENSÕES: 200 x 300 mm - DOBRADA
Arquivo: 46030908 BU SILDENAFILA.indd Plataforma: PC - Software: InDesign CS Cod. Sandoz: 46030908 Cod. Ean: Ident code: Pharmacode: 1046 Prova nº: 04 - Data: 21.06.2010 Finalização: 22.06.2010
Nº de Cores: 1 x 1 cores ■ Pantone Black

**ALTERAÇÕES NA ARTE-FINAL**

- Lançamento

ATENÇÃO: As cores destas provas são indicativas. A impressão final deverá obedecer o padrão oficial estabelecido em especificação.

Departamentos	Restrição	Aprovado	Data Recebimento	Data Saída
Design 1				
Design 2				
Assuntos Regulatórios				
Quality Compliance				
Marketing				
Embalagem				

Dizeres de texto: 21/06/2010

1046

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.

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 cardíaca repentina, 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 "Estudos Clínicos"). 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 comprometido. Neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterial (NAION), uma causa da diminuição ou perda da visão, foi raramente relatada na pós-comercialização com o uso de todos os inibidores da PDE-5, incluindo a sildenafil. A maioria destes pacientes apresentavam fatores de risco como baixa taxa de disco óptico ("crowded disk"), idade superior a 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. O médico deve discutir com o paciente o aumento do risco da NAION em indivíduos que já apresentaram anteriormente.

Casos de diminuição ou perda repentina de audição foram relatados 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 este evento. Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION e de inibidores de PDE5 e hipocúscia.

Em caso de diminuição ou perda repentina da audição e/ou visão, os pacientes devem ser advertidos a interromper imediatamente o uso de **citrato de sildenafil** e a consultarem o médico. Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafil em pacientes recebendo  $\alpha$ -bloqueadores, pois a coadministração pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide "Interação Medicamentosa"). A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável hemodinamicamente durante a terapia com  $\alpha$ -bloqueadores antes de iniciar o tratamento com sildenafil. Deve-se considerar a menor dose de sildenafil para iniciar a terapia (vide "Posologia"). 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, **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 predisporlos ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

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.

**Uso durante a Gravidez e Lactação**

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

Não foi observada 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/m<sup>2</sup>, em um indivíduo de 50 kg.

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

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.

**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.

**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 desses 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 co-administrada com inibidores do citocromo CYP3A4 (tais como o cetoconazol, eritromicina ou cimetidina).

A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico CYP3A4, 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 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 co-administração 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<sub>max</sub> 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 co-administração 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<sub>max</sub> 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 toltamida, 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<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, 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 (IC<sub>50</sub> > 150  $\mu$ M). Uma vez que o pico de concentração plasmática da sildenafil é de aproximadamente 1  $\mu$ 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 nitritos orgânicos, de uso regular ou intermitente com **citrato de sildenafil**, é contra-indicado (vide "Contra-indicações").

Em 3 estudos específicos de interação fármaco-fármaco, o  $\alpha$ -bloqueador 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) estável em tratamento com doxazosina. Foi observado, nesta população de estudo, que a redução adicional média da pressão sanguínea na posição supina foi de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, e a redução adicional média da pressão sanguínea em pé foi de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respectivamente. Quando a sildenafil é co-administrada com doxazosina em pacientes estáveis em tratamento 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 co-administração de sildenafil a pacientes em tratamento com  $\alpha$ -bloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide "Posologia" e "Advertências e Precauções").

Não foi demonstrada interação significativa quando a sildenafil (50 mg) foi co-administrada com a toltamida (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 do 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 antihipertensiva.

**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 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 cefaléia e rubor, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes. As reações adversas estão listadas por sistemas e órgãos e classificadas pela frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ( $\geq$  1/10) e comuns ( $\geq$  1/100 e < 1/10).

**Sistema Nervoso:** Muito Comuns: cefaléia [sildenafil: 10,8% vs placebo: 2,8%]. Comuns: tontura [sildenafil: 2,9% vs placebo: 1,0%].

**Distúrbio Vascular:** Muito Comuns: vasodilatação (rubor) [sildenafil: 10,9% vs placebo: 1,4%].

**Distúrbio Ocular:** Comuns: visão anormal (visão turva, sensibilidade aumentada à luz) [sildenafil: 2,5% vs placebo: 0,4%] e cromatopsia (leve e transitória, predominantemente distorção de cores) [sildenafil: 1,1% vs placebo: 0,03%].

**Distúrbio Cardíaco:** Comuns: palpitação [sildenafil: 1,0% vs placebo: 0,2%].

**Distúrbio Respiratório, torácico e mediastinal:** Comuns: rinite (congestão nasal) [sildenafil: 2,1% vs placebo: 0,3%].

**Distúrbio Gastrointestinal:** Comuns: dispépsia [sildenafil: 3,0% vs placebo: 0,4%].

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

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 àquelas 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:

**Sistema imune:** reação de hipersensibilidade (incluindo rash cutâneo)

**Sistema Nervoso:** convulsão, convulsão recorrente.

**Cardíaco:** taquicardia

**Vascular:** hipotensão, síncope, epistaxe

**Gastrointestinal:** vômito

**Ocular:** dor ocular, olhos vermelhos

**Sistema reprodutivo e mama:** ereção prolongada e/ou priapismo

**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 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 (por ex.: cirrose), uma dose de 25 mg deve ser considerada.

**Uso em Pacientes que Utilizam outras Medicamentos:** 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 dentro de 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  $\alpha$ -bloqueadores principalmente no início do 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 contra-indicada.

**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.

**SUPERDOSAGEM**

Em estudos realizados com voluntários saudáveis utilizando doses únicas de até 800 mg, os eventos adversos foram semelhantes àquelas 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.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. M.S.: 1.0047.0479 - Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha - CRF-PR nº 16.006

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/06/2010

Fabricado por:  
Sandoz Private Ltd.  
Mumbai - Índia

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

1046