



CITRATO DE SILDENAFILA
Medicamento Genérico - Lei nº 9.787, de 1999

LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA – LFM

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

20 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

citrato de sildenafil

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500**

*Embalagem Fracionada

**Embalagem Hospitalar

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de 20 mg contém:

citrato de sildenafil* 28,096 mg

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

*cada comprimido contém 28,096 mg de citrato de sildenafil, equivalente a 20,00 mg de sildenafil

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

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

Dados de sobrevida em longo prazo

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

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

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

Atraso no agravamento clínico

O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP em comparação com placebo ($p = 0,0074$) com a estimativa Kaplan-Meier (KM) demonstrando que pacientes que receberam placebo tiveram 3 vezes mais probabilidade de piorar clinicamente (ver Tabela 1). O tempo até a piora clínica foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de

um evento de piora clínica (óbito, transplante de pulmão, início da terapia com bosentana, ou deterioração clínica que exige uma mudança na terapia com epoprostenol). Vinte e três indivíduos apresentaram piora clínica no grupo placebo (17,6%) em comparação com 8 indivíduos no grupo da sildenafil (6,0%).

Tabela 1: Piora clínica

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

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

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

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

No geral, os eventos adversos geralmente foram similares entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentana versus apenas bosentana), e consistentes com o perfil de segurança conhecido de sildenafil quando utilizado como monoterapia (vide itens 5. Advertências e Precauções, 6. Interações Medicamentosas e 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos sobre a mortalidade em adultos com HAP

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

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

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

Sobrevida geral

No momento de uma análise interina planejada (50% de óbitos), foi identificado que o objetivo primário de eficácia deste protocolo foi atendido e, portanto, o estudo foi interrompido. Com base no desfecho primário de eficácia (mortalidade), a não inferioridade do braço de 80 mg de sildenafil três vezes ao dia

versus o braço de 5 mg três vezes ao dia foi atendida usando um nível de significância bilateral de 0,003 para a análise intermediária. A comparação primária do grupo de 80 mg três vezes ao dia com o grupo de 5 mg três vezes ao dia rendeu o HR (IC 99,7%) = 0,51 (0,22, 1,21) (ver Tabela 2), ou seja, a não inferioridade foi atendida.

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

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

	sildenafil 5 mg N=129	sildenafil 20 mg N=128	sildenafil 80 mg N=128
Pacientes anos de acompanhamento	329,8	340,5	356,7
Número de mortes (%)	34 (26,4)	25 (19,5)	19 (14,8)
Mortes em tratamento ^a (%)	22 (17,1)	13 (10,2)	15 (11,7)
Mortes fora do tratamento (%)	12 (9,3)	12 (9,4)	4 (3,1)
Razão de risco em relação à sildenafil 5 mg			
Estimativa da razão de risco ^b		0,68	0,51
IC 99,7%		0,31, 1,49	0,22, 1,21
Razão de risco em relação à sildenafil 20 mg			
Estimativa da taxa de risco ^b			0,74
IC 99,7%			0,30, 1,84

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

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

Piora clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6MDC nos meses 6 e 12

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

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

Referências

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do GMPc (guanosina monofosfato cíclica) na musculatura vascular pulmonar, onde a PDE5 é a enzima responsável pela degradação do GMPc. Além da presença desta enzima no corpo cavernoso do pênis, a PDE5 também está presente na musculatura vascular pulmonar. A sildenafil, portanto, aumenta o GMPc dentro das

células do músculo liso vascular pulmonar resultando em relaxamento. Em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, isto pode levar à vasodilatação do leito vascular pulmonar e, em menor grau, à vasodilatação da circulação sistêmica.

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

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

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

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

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

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

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

Foram detectadas diferenças leves e transitórias na diferenciação de cor (azul/verde) em alguns indivíduos submetidos ao teste de 100 matizes de Farnsworth-Munsell 1 hora após a administração de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração da dose. O mecanismo proposto para essa alteração na diferenciação de cor está relacionado à inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. A sildenafil não apresenta efeitos sobre a acuidade visual, sobre a sensibilidade de contraste, eletroretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Em um estudo placebo-controlado de pequeno porte em pacientes com degeneração macular precoce documentada relacionada à idade (n=9), a sildenafil (dose única, 100 mg) não demonstrou alterações significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, grade de Amsler, diferenciação de cor em semáforo simulado, fotoestresse e perímetro Humphrey).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

Farmacocinética em Grupos Especiais de Pacientes

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

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

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

Farmacocinética Populacional

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

amplo espectro de dados demográficos e de parâmetros laboratoriais associados às funções hepática e renal.

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

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

Dados de Segurança Pré-Clínicos

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Consistente com os efeitos conhecidos sobre a via de óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (vide item 3. Características Farmacológicas), a sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos, e, portanto, a coadministração com doadores de óxido nítrico (como o nitrato de amila) ou nitratos em qualquer forma é contraindicada.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ação vasodilatadora

A sildenafil tem propriedades vasodilatadoras, resultando em reduções leves e transitórias da pressão arterial (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades farmacodinâmicas). Antes de prescrever o sildenafil, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes que apresentem alguma condição subjacente poderiam ser afetados de forma adversa por estes efeitos vasodilatadores, por exemplo, pacientes com hipotensão de repouso (pressão arterial < 90/50 mmHg), pacientes com depleção hídrica, obstrução grave da via de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica.

Fatores de risco cardiovascular

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

Eventos visuais

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

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

Alfabloqueadores

A administração concomitante de sildenafil a pacientes em terapia com alfa-bloqueadores pode resultar em hipotensão sintomática em alguns indivíduos susceptíveis (vide item 6. Interações Medicamentosas). A fim de minimizar o potencial de desenvolvimento de hipotensão postural, pacientes em terapia com alfa-bloqueadores devem estar hemodinamicamente estáveis antes do início do tratamento com sildenafil. Os médicos devem alertar os pacientes sobre o que fazer no caso de sintomas de hipotensão postural.

Doença venoclusiva

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

Retinite pigmentosa

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

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

Priapismo

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

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

Antagonistas da vitamina K

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

Comprometimento auditivo

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

Uso de sildenafil com bosentana

Em um estudo de pacientes com HAP (HAP primária e HAP secundária associada com DTC) em terapia de base com bosentana, nenhum benefício incremental (distância de caminhada de 6 minutos (6MDC)) da sildenafil coadministrada com bosentana foi demonstrado em comparação com bosentana isoladamente. Os resultados da 6MDC foram diferentes entre HAP primária e HAP associada com DTC. O resultado médio da combinação de sildenafil e bosentana foi numericamente inferior a bosentana isoladamente em pacientes com HAP associada com DTC, mas numericamente superior a bosentana isoladamente em pacientes com HAP primária. Portanto, os profissionais de saúde devem usar seu julgamento médico para avaliar a resposta clínica quando a sildenafil é coadministrada com bosentana na HAP primária. O uso combinado de sildenafil e bosentana em pacientes com HAP associada com DTC não é recomendado (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE5

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

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

A administração concomitante de sildenafil com ritonavir não é recomendada (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há dados sobre o uso de sildenafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à gravidez, e desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais mostraram toxicidade com relação ao desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

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

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

Lactação

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres lactantes. Dados limitados indicam que a sildenafil e seu metabolito ativo são excretados no leite materno a níveis muito baixos. As quantidades ingeridas pelo lactente amamentado não deverão causar efeitos adversos. Os prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica de Citrato de sildenafil para a mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança amamentada. Não se sabe se a sildenafil é excretada no leite materno. Uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando sildenafil é administrada à lactante.

Fertilidade

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de fertilidade (ver item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil

Estudos *in vitro*

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

Estudos *in vivo*

Em um estudo conduzido com voluntários saudáveis do sexo masculino, a coadministração da sildenafil no estado de equilíbrio (80 mg três vezes ao dia) com um antagonista da endotelina, a bosentana, que é um indutor moderado das isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente CYP2C19, no estado de equilíbrio (125 mg duas vezes ao dia) resultou em uma redução de 62,6% na AUC e de 55,4% na $C_{máx}$ da sildenafil (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A combinação de ambos os fármacos não resultou em alterações clinicamente significativas na pressão arterial (supina e ortostática) e foi bem tolerada em voluntários saudáveis.

A administração concomitante do inibidor de protease de HIV, ritonavir, que é um inibidor altamente potente da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes ao dia) com a sildenafil (100 mg, dose única) resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na $C_{máx}$ e de 1.000% (11 vezes) na AUC plasmática da sildenafil. Em 24 horas, os níveis plasmáticos da sildenafil ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, em comparação a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafil foi administrada isoladamente. Isto é compatível com os efeitos acentuados do ritonavir em um amplo espectro de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a coadministração da sildenafil com o ritonavir não é recomendada (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A coadministração do inibidor de protease de HIV, saquinavir, um inibidor da CYP3A4, no estado de equilíbrio (1200 mg, três vezes ao dia) com a sildenafil (100 mg em dose única) resultou em aumentos de 140% na $C_{máx}$ e de 210% na AUC da sildenafil. A sildenafil não apresentou efeitos sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose vide item 8. Posologia e Modo de usar. Espera-se que inibidores mais potentes da CYP3A4, como o cetoconazol e o itraconazol apresentem efeitos similares aos do ritonavir (vide item 8. Posologia e Modo de usar.).

Quando uma dose única de 100 mg de sildenafil foi administrada junto com a eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, duas vezes ao dia por 5 dias), houve um aumento de 182% da exposição sistêmica da sildenafil (AUC). Para recomendações de dose vide item 8. Posologia e Modo de usar.

Inibidores de CYP3A4 como claritromicina, telitromicina e nefazodona são esperados para ter um efeito entre a de ritonavir e inibidores do CYP3A4, como saquinavir ou eritromicina, um aumento de sete vezes na exposição é assumido. Portanto ajustes de dose são recomendados ao usar esses inibidores do CYP3A4 (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

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

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

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

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

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

Uso de sildenafil com bosentana (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE5 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Análises Farmacocinéticas Populacionais Inibidores do CYP3A4 e betabloqueadores

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

Indutores do CYP3A4

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

Uma análise farmacocinética populacional de dados da sildenafil de pacientes com HAP adultos em estudos clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança da sildenafil oral de 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionada a uma dose estável de bosentana (62,5 mg – 125 mg duas vezes ao dia) indicou uma redução na exposição à sildenafil com coadministração de bosentana, similar à observada em voluntários saudáveis (vide itens 2. Resultados de Eficácia, 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de Usar).

Efeitos da sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro*

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

Estudos *in vivo*

Consistente com os efeitos conhecidos sobre a via óxido nítrico/GMPc (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas), a sildenafil demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos e sua coadministração com doadores de óxido nítrico ou nitratos em qualquer forma é, portanto, contraindicada (vide item 4. Contraindicações).

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

Em um estudo de interação específica, em que o sildenafil (100 mg) foi coadministrado com anlodipino a pacientes hipertensos, houve uma redução máxima média adicional na pressão arterial sistólica supina de 8 mmHg. A redução máxima média adicional correspondente à pressão arterial diastólica supina foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais de pressão arterial foram de magnitude semelhante a observada quando a sildenafil foi administrada isoladamente a voluntários saudáveis (vide item 3. Característica Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

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

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

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

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

Uma análise farmacocinética populacional de dados de um estudo de pacientes com HAP adultos em terapia de base com bosentana (62,5 mg - 125 mg duas vezes ao dia) indicou um aumento da AUC da bosentana com coadministração de sildenafil em estado de equilíbrio (20 mg três vezes ao dia) de uma magnitude inferior em relação ao que é observado em voluntários saudáveis quando coadministrada com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (vide itens 2. Resultados de Eficácia e 8. Posologia e Modo de Usar).

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

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

População pediátrica

Estudos sobre interação foram realizados apenas em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

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 revestido na cor branca, circular, biconvexo e liso.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Uso em Adultos

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

Uso em Pacientes Utilizando Outros Medicamentos

A administração concomitante de inibidores mais potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) com Citrato de sildenafil não é recomendada (vide item 6. Interações Medicamentosas).

O ajuste de dose para 20 mg duas vezes ao dia deverá ser considerado quando a sildenafil é administrada a pacientes que já estejam fazendo uso concomitante de inibidores da CYP3A4, tais como eritromicina e saquinavir. O ajuste de dose para 20 mg uma vez ao dia é recomendado no caso de coadministração com inibidores mais potentes da CYP3A4, como a claritromicina, telitromicina e nefazodona.

Podem ser necessários ajustes de dose do Citrato de sildenafil ao se administrar junto com indutores da CYP3A4 (vide item 6. Interações Medicamentosas). Entretanto, não existem outros dados para apoiar o aumento da dose de citrato de sildenafil em combinação com bosentana (vide itens 2. Resultados de Eficácia, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes de dose em pacientes idosos.

Insuficiência Renal

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

Insuficiência Hepática

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

Dose Omitida

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

O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

No estudo placebo-controlado de sildenafil como adjuvante ao tratamento com epoprostenol intravenoso, em hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 pacientes foram tratados com sildenafil com doses diárias variando de 20 mg a 80 mg três vezes ao dia e epoprostenol e, 131 pacientes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência geral de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes tratados com sildenafil/epoprostenol foi de 5,2% comparado a 10,7% de pacientes tratados com placebo/epoprostenol. Duzentos e quarenta e dois

indivíduos que completaram o estudo inicial entraram em um estudo de extensão de longo prazo. Doses até 80 mg, três vezes ao dia, foram estudadas e depois de 3 anos 68% dos 133 pacientes em tratamento estavam recebendo sildenafil 80 mg três vezes ao dia.

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

Reações adversas por Classe de Sistema de Órgão (SOC) e categoria de frequência CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) listadas por ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC. Reações Adversas reportadas em $\geq 3\%$ dos pacientes tratados com sildenafil, e mais frequente (diferença $> 1\%$) em pacientes no estudo pivotal ou em conjunto de dados combinados de dois estudos placebo-controlados de sildenafil na HAP (nas doses de 20, 40 ou 80 mg três vezes ao dia):

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Infecções e infestações		gripe
Distúrbios psiquiátricos		insônia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	
Distúrbios oculares		distúrbios visuais ^a , visão turva
Distúrbios vasculares	rubor	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		epistaxe, tosse ^a , congestão nasal
Distúrbios gastrointestinais	diarreia, dispepsia	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	dor nas extremidades	mialgia, dor nas costas
Distúrbios gerais e condições no local da administração		pirexia ^a

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

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

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

Experiência pós-comercialização:

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.2625.0101

Farm. Resp.: Dr^a. Carla Giordani Testa CRF-RJ: 29643

Registrado e Embalado por: LABORATÓRIO FARMACÊUTICO DA MARINHA

Avenida Dom Hélder Câmara, N° 315 – Benfica – Rio de Janeiro - RJ.

CNPJ 00.394.502/0071-57

Indústria Brasileira

SAC: (0XX21) 3860-2859

www.marinha.mil.br/lfm

lfm.sac@marinha.mil.br

Fabricado por:EMS S/A

Hortolândia/ SP

Ou

Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda

Manaus/AM

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 15/06/2022”.



400110 v.01

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
08/03/2016	NA	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA, devido ao registro do produto	VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
10/01/2017	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
NA	NA	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2017	1535882/17-8	11022 – RDC 73/2016 - GENÉRICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	24/07/2017	Dizeres Legais VP/VPS	Dizeres Legais VP/VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/04/2021	1480367214	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
23/12/2021	8452233213	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
13/09/2022	4683010/22-4	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	RESULTADOS DE EFICÁCIA REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar
08/03/2023	Não disponível (gerado no momento do peticionamento)	GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	----	----	----	III – DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens contendo 15, 30, 60, 90, 200*, 450** ou 500** *Embalagem Fracionada **Embalagem Hospitalar