

# **citrato de sildenafil**

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

**Comprimidos revestidos**

**20 mg**

## **citrato de sildenafil**

**Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

### **APRESENTAÇÃO**

Comprimidos revestidos de 20 mg: embalagem com 90 comprimidos.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém:

citrato de sildenafil..... 28,10 mg (correspondente a 20 mg de sildenafil base)

excipientes q.s.p..... 1 comprimido

(celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco).

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

O citrato de sildenafil é indicado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Este medicamento 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)<sup>1</sup>**

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 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. Muitos pacientes foram classificados 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 à 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 ficou evidente 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 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, placebo, aumentos de 49 metros ( $p = 0,0007$ ) e 45 metros ( $p = 0,0031$ ), respectivamente, foram observados.<sup>1</sup>

Os pacientes de todos os grupos de dose de sildenafil apresentaram 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, na pressão atrial direita e no débito cardíaco. As alterações de frequência cardíaca e de pressão arterial sistêmica não foram significativas. A redução da resistência vascular pulmonar foi proporcionalmente maior do que a redução na resistência vascular sistêmica. A incidência de eventos com piora clínica (em particular, hospitalizações decorrentes de hipertensão arterial pulmonar) mostrou uma tendência favorável para os grupos de tratamento

com sildenafil. Uma porcentagem maior de pacientes de cada um dos grupos de dose de sildenafil (28%, 36% e 42% dos indivíduos dos grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg, respectivamente) apresentou uma melhora de pelo menos uma classe funcional OMS no período de 12 semanas em comparação ao placebo (7%). Também foram observadas melhoras nos parâmetros de qualidade de vida, especialmente no desempenho físico e uma tendência favorável foi observada no escore de dispneia de Borg em pacientes tratados com a sildenafil em comparação ao placebo. A porcentagem de indivíduos que apresentou adição de uma classe de medicamento de base foi maior no grupo placebo (20%) em comparação aos grupos de tratamento ativo (13% para sildenafil 20 mg; 16% para sildenafil 40 mg e 10% para sildenafil 80 mg).

### **Dados de sobrevida a longo prazo**

Os pacientes incluídos no estudo principal foram elegíveis para um estudo aberto de extensão de longo prazo. Um total de 277 pacientes foram tratados com citrato de sildenafil 20 mg no estudo principal, e a sobrevida a 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 II no período basal em 1, 2 e 3 foi de 99%, 91% e 84% respectivamente, e para pacientes de classe funcional 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)<sup>2</sup>**

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. 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 apresentaram 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 ( $p = 0,0074$ ). A estimativa Kaplan-Meier (KM) demonstra que pacientes que receberam placebo tiveram 3 vezes mais probabilidade de piorar clinicamente (vide Tabela 2). 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 combinada 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 participantes no grupo da sildenafil (6,0%).

**Tabela 2: Piora clínica**

	Placebo (N = 131)	citrato de sildenafil 20 mg (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)

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 utilizada como terapia oral para hipertensão arterial pulmonar.

A sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) específica do GMPc (guanosina monofosfato cíclica) na musculatura vascular pulmonar, onde a PDE-5 é responsável pela degradação do GMPc. Além da presença desta enzima no corpo cavernoso do pênis, a PDE-5 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 PDE-5. Seu efeito é mais potente sobre a PDE-5 do que sobre outras fosfodiesterases conhecidas. A seletividade da sildenafil é 10 vezes maior para a PDE-5 do que para a PDE-6, envolvida na via de fototransdução na retina, 80 vezes maior que para a PDE-1 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 PDE-5 maior que 4.000 vezes em relação à PDE-3, 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 PDE-6, 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  $C_{\text{máx}}$  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 lípides há um retardo médio no  $T_{\text{máx}}$  de 60 minutos e uma redução média na  $C_{\text{máx}}$  de 29%, porém, a extensão da absorção não foi significativamente afetada (diminuição da AUC em 11%).

### **Distribuição**

O volume de distribuição ( $V_{\text{ss}}$ ) 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 microssomais 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 PDE-5 de aproximadamente 50% em relação ao fármaco inalterado. Em voluntários sadios, as concentrações plasmáticas deste metabólito são de aproximadamente 40% das observadas para a sildenafil. O metabólito N-desmetil é metabolizado posteriormente, e apresenta uma meia-vida terminal de aproximadamente 4 h. Em pacientes com HAP, no entanto, a razão do metabólito N-desmetil 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 sadios (65 anos ou mais) apresentaram *clearance* de sildenafil reduzido, resultando em concentrações plasmáticas 90% maiores de sildenafil e do metabólito ativo N-desmetil em comparação com os observados em voluntários sadios 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. A média da AUC e da  $C_{m\acute{a}x}$  do metabólito N-desmetil aumentou 126% e 73%, respectivamente, em comparação aos voluntários pareados para a idade sem insuficiência renal. No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas devido à alta variabilidade interindividual. 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{\text{máx}}$  (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 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. No entanto, apenas os substratos da CYP3A4 reduziram o *clearance* aparente da sildenafil em 22,3% (isolados) e em 37,4% (em combinação com beta-bloqueadores). Nenhum outro fator apresentou influência estatisticamente significativa sobre a farmacocinética da sildenafil.

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 sadios. A  $C_{\text{mín}}$  dobrou em comparação aos voluntários sadios. Os dois resultados sugerem *clearance* menor e/ou maior disponibilidade oral da sildenafil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar em comparação aos voluntários sadios.

### **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 sobrevida 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**

Este medicamento é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à sildenafil ou a qualquer componente da fórmula.

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

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Ação vasodilatadora**

A sildenafil apresenta propriedades vasodilatadoras, resultando em reduções leves e transitórias da pressão arterial (vide “**Características Farmacológicas**”). Antes de prescrever este medicamento, 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 com relação temporal ao uso de sildenafil para a disfunção erétil. A maioria, mas não todos os 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 causadora de visão reduzida ou perda da visão, foi relatada raramente após a comercialização com o uso de todos os inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), incluindo a sildenafil. A maioria desses

pacientes tinha 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 e episódico de inibidores de PDE-5 (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 PDE-5. 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  $\geq 50$ , 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 PDE-5. Inibidores de PDE-5, incluindo a sildenafil, devem ser usados com cuidado nesses pacientes e somente quando os benefícios previstos superarem os riscos.

#### **Alfa-bloqueadores**

A administração concomitante de sildenafil e terapia com alfa-bloqueadores pode resultar em hipotensão sintomática em alguns indivíduos susceptíveis (vide “**Interações Medicamentosas**”). A fim de minimizar o potencial de desenvolvimento de hipotensão postural, pacientes em terapia com 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 citrato de sildenafil a pacientes com esta doença, não se recomenda a administração deste medicamento 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, o citrato de sildenafil deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

#### **Transtornos da coagulação**

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 a estes pacientes apenas após uma avaliação cuidadosa da relação risco-benefício.

### **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 PDE-5, 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 PDE-5 e hipoacusia. Os pacientes devem ser advertidos a consultarem o médico imediatamente em caso de diminuição ou perda repentina da audição.

O citrato de sildenafil potencializa o efeito hipotensor dos nitratos (vide “**Contraindicações**”).

### **Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE-5**

A segurança e eficácia da sildenafil quando coadministrada com outro inibidor da PDE5, incluindo o citrato de sildenafil 25 mg, 50 mg ou 100 mg, não foram estudadas em pacientes com HAP e o uso concomitante não é recomendado.

Na experiência pós-comercialização com sildenafil para disfunção erétil masculina, eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, angina instável, morte cardíaca súbita, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, ataque isquêmico transitório, hipertensão e hipotensão foram relatados na pós-comercialização em associação temporal com o uso da

sildenafil. A maioria, porém não todos desses pacientes, apresentavam fatores de risco cardiovascular pré-existent. Muitos dos eventos que foram relatados ocorreram durante ou logo após a relação sexual e alguns ocorreram logo após o uso da sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes eventos estão relacionados diretamente a estes fatores de risco ou a outros fatores.

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

**A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.**

### **Gravidez e lactação**

Não existem estudos adequados 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 no desenvolvimento pós-natal (vide “**Características Farmacológicas**”).

Devido à insuficiência de estudos, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, a não ser em casos estritamente necessários.

**Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

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 este medicamento é administrado à lactante.

### **Fertilidade**

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para humanos baseados em estudos convencionais de fertilidade (vide “**Características Farmacológicas**”).

### **Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

### Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafil

#### Estudos *in vitro*

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

#### Estudos *in vivo*

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

A administração concomitante do inibidor de protease de HIV, ritonavir, que é um inibidor altamente potente da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes ao dia) com a sildenafil (100 mg, dose única) resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na  $C_{\text{máx}}$  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 aconselhada (vide “**Advertências e Precauções**”).

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  $C_{\text{máx}}$  e de 210% na AUC da sildenafil. A sildenafil não apresentou efeitos sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose vide “**Posologia e Modo de usar**”. Espera-se que inibidores mais potentes da CYP3A4, como o cetoconazol e o itraconazol apresentem efeitos similares aos do ritonavir (vide “**Posologia e Modo de usar**”). Quando uma dose única de 100 mg de sildenafil foi administrada junto com a

eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, duas vezes ao dia por 5 dias), houve um aumento de 182% da exposição sistêmica da sildenafil (AUC). Para recomendações de dose vide “**Posologia e Modo de usar**”. Em voluntários sadios do sexo masculino, não houve evidências de um efeito da azitromicina (500 mg/dia por 3 dias) sobre a AUC,  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ , constante de velocidade 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 à sildenafil (50 mg) a voluntários sadios.

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

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

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

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

Uso de sildenafil com outros inibidores da PDE-5 (vide “**Advertências e Precauções**”)

## **Análises Farmacocinéticas Populacionais**

### **Inibidores do CYP3A4 e beta-bloqueadores**

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 beta-bloqueadores. 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 à droga 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 medicamentos que inibem o 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.



## 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 ( $CI_{50} > 150 \mu M$ ). Não se espera que a sildenafil afete a farmacocinética de compostos que sejam substratos destas enzimas CYP em concentrações clinicamente relevantes.

### Estudos *in vivo*

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

Nos 3 estudos de interação medicamentosa específica, o 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 “**Advertências e Precauções**”).

Em um estudo de interação específica, em que a sildenafil (100 mg) foi coadministrada com anlodipino a pacientes hipertensos, houve uma redução adicional na pressão arterial sistólica supina de 8 mmHg. A redução adicional correspondente à pressão arterial diastólica supina foi de 7 mmHg. Estas reduções de pressão arterial foram de magnitude semelhante à observada quando a sildenafil foi administrada isoladamente a voluntários saudáveis (vide “**Características Farmacológicas**”).

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

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

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

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

A sildenafil (100 mg, dose única) não afetou a farmacocinética no estado de equilíbrio de inibidores de protease de HIV, saquinavir e ritonavir, ambos 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**

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

**Prazo de validade:** 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.**

### **Características físicas e organolépticas**

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido, branco, circular, biconvexo e com vinco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Cada comprimido revestido contém citrato de sildenafil correspondente a 20 mg de sildenafil base.

Este medicamento deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos.

### **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.

### **Idosos ( $\geq 65$ anos)**

Não são necessários ajustes de dose em pacientes idosos.

### **Insuficiência Renal**

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

### **Insuficiência Hepática**

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

### **Crianças**

A segurança e a eficácia do citrato de sildenafil na hipertensão arterial pulmonar pediátrica foram avaliadas em pacientes de 1 a 17 anos de idade.

As reações adversas mais frequentes foram consistentes com as descritas em adultos. A relação risco-benefício não foi estabelecida em pacientes pediátricos com menos de um ano de idade.

### **Uso em Pacientes Utilizando Outros Medicamentos**

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

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

Podem ser necessários ajustes de dose do citrato de sildenafil ao se administrar junto com bosentana ou outros indutores da CYP3A4 (vide “**Interações Medicamentosas**”).

### **Dose Omitida**

Caso o paciente esqueça de administrar este medicamento 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.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

No estudo central placebo-controlado de citrato de sildenafil em hipertensão arterial pulmonar, foram tratados um total de 207 pacientes com citrato de 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 principal 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 foi tratado 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 nos membros.

As reações adversas relatadas por  $\geq 3\%$  dos pacientes tratados com citrato de sildenafil foram mais frequentes ( $> 1\%$  de diferença) em pacientes recebendo citrato de sildenafil nas doses de

20, 40 ou 80 mg, 3 vezes ao dia no estudo central do que no conjunto de dados combinados de dois estudos placebo-controlados sobre HAP. Vide Tabela 1. Consulte a tabela com as frequências de reações adversas a medicamentos (RAMs) nos estudos clínicos no Apêndice A.

**Tabela 1:**

<b>Sistema MedDRA de classe de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Infecções e infestações</b>	Comum	gripe
<b>Transtornos psiquiátricos</b>	Comum	insônia
<b>Transtornos do sistema nervoso</b>	Muito comum	cefaleia
<b>Transtornos oculares</b>	Comum	distúrbios visuais*, visão turva
<b>Transtornos vasculares</b>	Muito comum	rubor
<b>Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	Comum	tosse*, epistaxe, congestão nasal
<b>Transtornos gastrintestinais</b>	Muito comum	dispepsia, diarreia
<b>Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Muito comum	dor nos membros
	Comum	mialgia, dor nas costas
<b>Transtornos gerais e do local de administração</b>	Comum	pirexia*
<p>Categorias de acordo com o CIOMS III: muito comum <math>\geq 1/10</math>, comum <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>, incomum <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>, rara <math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>, muito rara <math>&lt; 1/10.000</math>, desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).</p> <p>* Distúrbio visual, tosse e pirexia estavam dentro dos critérios estabelecidos no estudo A1481140. Apesar desses eventos não atenderem aos critérios do conjunto de dados combinados dos estudos A1481140 e A1481141, os mesmos foram incluídos com base no julgamento clínico.</p>		

**Experiência pós-comercialização:**

Na experiência pós-comercialização as seguintes reações adversas foram reportadas com o uso de citrato de sildenafil 20mg:

**Transtornos do sistema reprodutivo:** priapismo, aumento de ereção (frequência não conhecida).

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

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

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

**Apêndice A:****Frequência de reações adversas a medicamento (RAMs) nos estudos clínicos**

Sistema MedDRA de classe de órgãos	RAM (de acordo com termo preferencial)	Frequência %
Infecções e infestações	gripe <sup>#</sup>	3,8
Transtornos psiquiátricos	insônia <sup>#</sup>	5,3
Transtornos do sistema nervoso	cefaleia <sup>#</sup>	50,4
Transtornos oculares	visão turva <sup>#</sup>	4,4
	distúrbios visuais* <sup>#</sup>	2,9

<b>Transtornos vasculares</b>	rubor <sup>#</sup>	14,7
<b>Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	tosse* <sup>#</sup>	7,6
	epistaxe <sup>#</sup>	7,6
	congestão nasal <sup>#</sup>	4,7
<b>Transtornos gastrintestinais</b>	diarreia <sup>#</sup>	17,0
	dispepsia <sup>#</sup>	13,2
<b>Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	dor nos membros <sup>#</sup>	13,5
	dor nas costas <sup>#</sup>	8,8
	mialgia <sup>#</sup>	7,6
<b>Transtornos gerais e condições do local de administração</b>	pirexia* <sup>#</sup>	5,6

\* Distúrbios visuais, tosse e pirexia estavam dentro dos critérios estabelecidos no estudo A1481140. Apesar de esses eventos não atenderem aos critérios do conjunto de dados combinados dos estudos A1481140 e A1481141, eles foram incluídos com base no julgamento clínico.

<sup>#</sup> Reações adversas relatadas em  $\geq 3\%$  dos pacientes tratados com citrato de sildenafil e que foram mais frequentes (diferença  $>1\%$ ) nos pacientes que usaram citrato de sildenafil no estudo principal ou no conjunto combinado de dados dos dois estudos controlados com placebo sobre hipertensão arterial pulmonar (nas doses de 20, 40 ou 80 mg três vezes ao dia [citrato de sildenafil (todos) N = 341]).



**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos

CRF-SP nº 10.772

MS – 1.0181.0626

**Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP

CNPJ 50.929.710/0001-79

Indústria Brasileira

**IB280314**



**Medley.**

## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/06/2014	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA  5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES  6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  8. POSOLOGIA E MODO DE USAR  9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 90
22/11/2013	0981860/13-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2013	0981860/13-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2013	DIZERES LEGAIS	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 90
30/08/2013	0728767/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	0728767/13-4	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	N/A	VPS	20 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 90