

Tantrix

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg

TANTRIX citrato de sildenafila

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Tantrix

Nome genérico: citrato de sildenafila

APRESENTAÇÕES

Tantrix 50 mg em embalagens contendo 1, 2, 4, ou 8 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Tantrix 50 mg contém citrato de sildenafila equivalente a 50 mg de sildenafila base.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, Opadry® Azul (hipromelose, lactose, triacetina, índigo carmim alumínio laca e dióxido de titânio) e Opadry® Transparente (hipromelose e triacetina).

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tantrix (citrato de sildenafila) está indicado para o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório. Para que Tantrix seja eficaz, é necessário estímulo sexual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos, o citrato de sildenafila foi avaliado em relação a seu efeito, em homens com disfunção erétil (DE), na capacidade para realizar atividade sexual e em muitos casos, especificamente, ao efeito na capacidade de obter e manter uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. O citrato de sildenafila foi avaliado primariamente em doses de 25 mg, 50 mg e 100 mg em 21 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados por até 6 meses de duração, usando vários desenhos de estudo (dose fixa, titulação, paralelo, cruzado). O citrato de sildenafila foi administrado para mais de 3000 pacientes com idade de 19 a 87 anos, com DE de várias etiologias (orgânica, psicogênica, mista) com uma duração média de 5 anos. O citrato de sildenafila demonstrou melhora estatisticamente significativa comparada com placebo em todos os 21 estudos. Os estudos que estabeleceram benefício demonstraram melhorias na taxa de sucesso para relações sexuais comparado com placebo.

A eficácia do citrato de sildenafila, determinada como sendo a capacidade de alcançar e manter uma ereção suficiente para a relação sexual, foi demonstrada nos 21 estudos e foi mantida em estudos de longa duração (um ano). Em estudos de dose fixa, a proporção de pacientes que relataram que o tratamento melhorou a ereção foi de 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg), em comparação a 25% para o placebo. Em adição à melhora da função erétil, a análise do IIFE demonstrou que o tratamento com citrato de sildenafila também melhorou os aspectos relacionados ao orgasmo, satisfação sexual e satisfação geral.

Ao longo de todos os estudos, a proporção de pacientes que relataram melhora com a utilização do citrato de sildenafila foi de 59% dos pacientes diabéticos, 43% dos pacientes que sofreram prostatectomia total e 83% dos pacientes com lesões na medula espinhal (versus 16%, 15% e 12% com placebo, respectivamente).

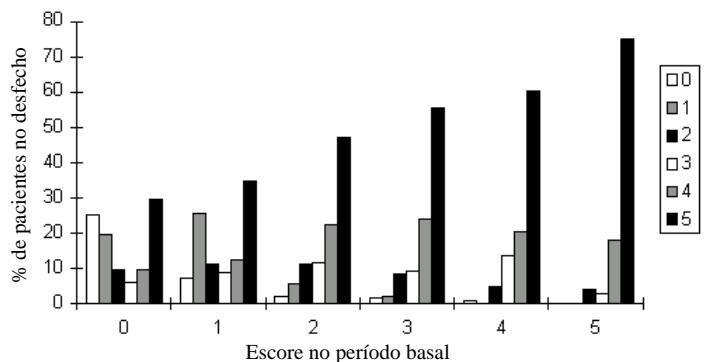
Desfechos de Eficácia em Ensaios Clínicos Controlados

A eficácia do citrato de sildenafila foi avaliada na maioria dos estudos usando vários instrumentos de avaliação. A medida primária nos principais estudos foi um questionário de função sexual (o Índice Internacional de Função Erétil – IIEF) aplicado durante um período inicial (*run-in*) sem tratamento, de 4 semanas, no período basal (baseline), em consultas de acompanhamento e no final do tratamento domiciliar duplo-cego, placebo-controlado. Duas das questões do IIEF serviram de desfechos primários do estudo; respostas categorizadas foram obtidas para questões sobre (1) a capacidade de obter ereções suficientes para ter relações sexuais e (2) a manutenção da ereção após a penetração. O paciente respondeu a ambas as questões na consulta final das últimas 4 semanas do estudo. As possíveis respostas categorizadas a estas questões foram (0) sem tentativa de relação sexual, (1) nunca ou quase nunca, (2) poucas vezes, (3) às vezes, (4) na maioria das vezes e (5) quase sempre ou sempre. Foram também coletadas outras informações como parte do IIEF sobre outros aspectos da função sexual, incluindo informações sobre a função erétil, orgasmo, desejo, satisfação com a relação sexual e satisfação sexual geral. Os dados de função sexual também foram registrados pelos pacientes em um diário. Além disto, a eficácia global foi questionada aos pacientes e opcionalmente foi administrado um questionário à parceira.

Resultados de eficácia em estudos controlados

O efeito em um dos principais desfechos, manutenção de ereções após a penetração, é mostrado na Figura 1, para os resultados combinados de 5 estudos de dose fixa, de dose-resposta de mais de um mês de duração, mostrando a resposta de acordo com a função no período basal (baseline). Os resultados com todas as doses foram combinados, mas os escores mostraram melhorias maiores com as doses de 50 e 100 mg do que com 25 mg. O padrão de respostas foi semelhante para a outra questão principal, a capacidade de obter ereção suficiente para a relação sexual. Os estudos de titulação, nos quais a maioria dos pacientes recebeu 100 mg, mostraram resultados semelhantes. A Figura 1 mostra que, independente dos níveis da função no período basal (baseline), a função subsequente em pacientes tratados com citrato de sildenafila foi melhor do que a vista em pacientes tratados com placebo. Ao mesmo tempo, a função durante o tratamento foi melhor em pacientes tratados e que apresentavam função menos prejudicada no período basal (baseline).

Efeito de citrato de sildenafila na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)



Efeito de placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)

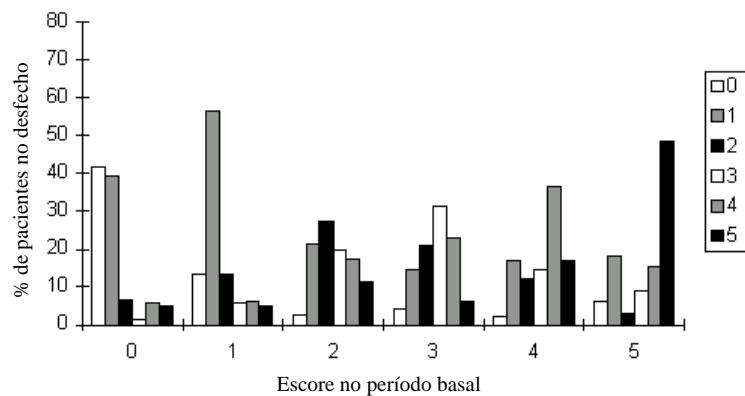
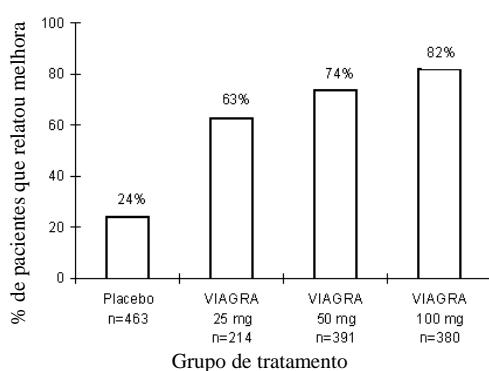


Figura 1. Efeito de citrato de sildenafila e placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (baseline)

A frequência de pacientes relatando melhora de ereções em resposta a uma questão global em quatro dos estudos de dose fixa, randomizados, duplo-cegos, paralelos, placebo-controlados (1797 pacientes) de 12 a 24 semanas de duração é mostrada na Figura 2. Estes pacientes tiveram disfunção erétil no período basal (baseline) que foi caracterizada por escores médios de 2 (poucas vezes) nas principais questões de IIEF. A disfunção erétil foi atribuída a etiologias orgânicas (58%), geralmente não caracterizadas, mas incluindo diabetes e excluindo lesões da medula espinal), psicogênicas (17%) ou mistas (24%). 63%, 74% e 82% dos pacientes com 25 mg, 50 mg ou 100 mg de citrato de sildenafila, respectivamente, relataram uma melhora das suas ereções comparado a 24% com placebo. Nos estudos de titulação (n=644) (com a maioria dos pacientes eventualmente recebendo 100 mg) os resultados foram semelhantes.



Tratamento global p<0,0001

Figura 2. Percentual de pacientes relatando uma melhora de ereções

Os pacientes nos estudos tiveram vários graus de DE. De um terço a metade dos pacientes nestes estudos relatou relações sexuais bem sucedidas pelo menos uma vez durante um período inicial (*run-in*) sem tratamento, de 4 semanas.

Em muitos dos estudos, tanto de desenho de dose fixa, quanto de titulação, foram preenchidos diários pelos pacientes. Nestes estudos, envolvendo cerca de 1600 pacientes, as análises dos diários dos pacientes não mostraram nenhum efeito do citrato de sildenafila no número de tentativas de relações性ais (cerca de 2 por semana), mas houve uma clara melhora relacionada à função sexual: as taxas de sucesso semanais por paciente foram em média de 1,3 com 50-100 mg de citrato de sildenafila vs. 0,4 com placebo; de modo semelhante, as taxas médias de sucesso por grupo (total de sucessos dividido pelo total de tentativas) foram de cerca de 66% com citrato de sildenafila vs. cerca de 20% com placebo.

Durante 3 a 6 meses de tratamento duplo-cego ou estudos abertos de longo prazo (1 ano) poucos pacientes saíram do tratamento ativo por algum motivo, incluindo falta de eficácia. No final do estudo de longo prazo, 88% dos pacientes relataram que o citrato de sildenafila tinha melhorado as suas ereções.

Homens com DE não tratada tiveram escores do período basal (baseline) relativamente baixos para todos os aspectos da função sexual medidos (utilizando uma escala de 5 pontos) no IIEF. O citrato de sildenafila melhorou estes aspectos da função sexual: frequência, rigidez e manutenção de ereções, frequência de orgasmos; frequência e nível de desejo; frequência, satisfação e prazer na relação sexual; e satisfação geral no relacionamento.

Um estudo randomizado, duplo-cego, de doses flexíveis, placebo-controlado incluiu somente pacientes com disfunção erétil atribuída a complicações do diabetes mellitus (n=268). Como nos outros estudos de titulação, os pacientes eram iniciados com 50 mg e podiam ajustar a sua dose para cima para 100 mg ou para baixo para 25 mg de citrato de sildenafila. Todos os pacientes, entretanto, estavam recebendo 50 mg ou 100 mg no final do estudo. Houve uma melhora estatisticamente significativa nas duas principais questões do IIEF (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção das ereções após a penetração) com citrato de sildenafila comparado com placebo. Numa questão de melhora global, 57% dos pacientes de citrato de sildenafila relataram ereções melhores contra 10% dos pacientes de placebo. Os dados dos diários indicaram que com o citrato de sildenafila, 48% das tentativas de relações sexuais foram bem-sucedidas versus 12% com placebo.

Foi conduzido um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de doses flexíveis (até 100 mg) de pacientes com disfunção erétil resultante de lesão da medula espinal (n=178). As alterações do período basal (baseline) nos escores de duas questões de desfecho (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção das ereções após a penetração) foram altamente estatisticamente significativas em favor do citrato de sildenafila. Numa questão de melhora global, 83% dos pacientes relataram ereções melhores com o citrato de sildenafila versus 12% com placebo. Os dados dos diários indicaram que com citrato de sildenafila, 59% das tentativas de relações sexuais foram bem-sucedidas em comparação com 13% com placebo.

Em todos os ensaios, o citrato de sildenafila melhorou as ereções de 43% de pacientes de prostatectomia radical comparado a 15% com placebo.

As análises de subgrupo de respostas a uma questão de melhora global em pacientes com etiologia psicogênica em dois estudos de dose fixa (n total = 179) e dois estudos de titulação (n total = 149) mostraram que 84% dos pacientes de citrato de sildenafila relataram melhorias nas ereções comparado com 26% dos pacientes de placebo. A alteração do período basal (baseline) nos escores nas duas questões de desfecho(frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção de ereções após a penetração) foi estatisticamente significativa em favor do citrato de sildenafila. Os dados de diários em dois dos estudos (n=178) mostraram taxas de relações sexuais bem-sucedidas por tentativa de 70% para o citrato de sildenafila e 29% para placebo.

Uma revisão de subgrupos populacionais demonstrou eficácia independente da gravidade, etiologia, raça e idade no período basal (baseline). O citrato de sildenafila foi efetivo numa ampla faixa de pacientes com DE, incluindo aqueles com uma história de doença arterial coronariana, hipertensão, outras doenças cardíacas, doença vascular periférica, diabetes mellitus, depressão, revascularização miocárdica, prostatectomia radical, ressecção transuretral da próstata (RTUP), lesão da medula espinal e em pacientes em tratamento com antidepressivos/antipsicóticos e anti-hipertensivos/diuréticos.

A análise dos dados de segurança não mostrou nenhuma diferença aparente no perfil de efeitos colaterais em pacientes tomando citrato de sildenafile com e sem medicação anti-hipertensiva. Esta análise foi realizada retrospectivamente e não tinha poder para detectar qualquer diferença pré-especificada em reações adversas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A sildenafile sob a forma de sal citrato, é uma terapia oral para a disfunção erétil. A sildenafile é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-tipo 5 (PDE5), específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Mecanismo de Ação

O mecanismo fisiológico responsável pela ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual. O óxido nítrico, então, ativa a enzima guanilato ciclase, que resulta no aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produzindo um relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, permitindo o influxo de sangue. A sildenafile não exerce um efeito relaxante diretamente sobre os corpos cavernosos isolados de humanos, mas melhora o efeito do óxido nítrico através da inibição da fosfodiesterase-tipo 5 (PDE5), a qual é responsável pela degradação do GMPc nos corpos cavernosos. Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 causada pela sildenafile aumenta os níveis de GMPc nos corpos cavernosos, resultando no relaxamento da musculatura lisa e no influxo de sangue nos corpos cavernosos. A sildenafile, nas doses recomendadas, não exerce qualquer efeito na ausência de estimulação sexual. Estudos *in vitro* mostraram que a sildenafile é seletiva para a PDE5. Seu efeito é mais potente para a PDE5 quando comparado a outras fosfodiesterases conhecidas (10 vezes para a PDE6, > 80 vezes para a PDE1 e > 700 vezes para a PDE2, PDE3, PDE4, PDE7 e PDE11). A seletividade da sildenafile, aproximadamente 4000 vezes maior para a PDE5 *versus* a PDE3, é importante, uma vez que a PDE3 está envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

Estudos Clínicos

Cardíacos

Não foram observadas alterações clinicamente significativas no ECG de voluntários saudáveis do sexo masculino que receberam doses únicas orais de sildenafile de até 100 mg. O valor máximo médio de redução da pressão arterial sistólica na posição supina, após uma dose oral de 100 mg, foi de 8,3 mmHg. O valor correspondente da pressão arterial diastólica foi de 5,3 mmHg. Um efeito mais significativo, porém igualmente transitório, na pressão arterial foi observado em pacientes recebendo nitratos e citrato de sildenafile concomitantemente (vide item 4. Contraindicações e vide item 6. Interações Medicamentosas). Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose única oral de 100 mg de sildenafile, em 14 pacientes com doença arterial coronária (DAC) grave (pelo menos uma artéria coronária com estenose > 70%), a pressão sanguínea média sistólica e diastólica, no repouso, diminuiu 7% e 6%, respectivamente, comparada à linha de base. A pressão sanguínea sistólica pulmonar média diminuiu 9%. A sildenafile não apresentou efeitos sobre o débito cardíaco, não prejudicou o fluxo de sangue através das artérias coronárias com estenose e resultou em melhora (aproximadamente 13%) na reserva do fluxo coronário induzido por adenosina (tanto nas artérias com estenose como nas artérias de referência). Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, 144 pacientes com disfunção erétil e angina estável que estavam utilizando suas medicações antianginosas usuais (com exceção de nitratos) foram submetidos a exercícios até o limite da ocorrência de angina. O tempo de exercício de esteira foi significativa e estatisticamente superior (19,9 segundos; intervalo de confiança de 95%: 0,9–38,9 segundos) nos pacientes avaliáveis que haviam ingerido uma dose única de 100 mg de sildenafile, em comparação aos pacientes que ingeriram placebo em dose única. O período médio de exercício (ajustado para a linha de base) para o início da angina limitante foi de 423,6 segundos para sildenafile e de 403,7 segundos para o placebo. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com dose flexível (sildenafile até 100 mg) em homens ($n = 568$) com disfunção erétil e hipertensão arterial tomando dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos. A sildenafile melhorou as ereções em 71% dos homens comparado a 18% no grupo que recebeu placebo, e 62% de tentativas de relação sexual bem-sucedidas no grupo que recebeu a sildenafile comparado a 26% no grupo que recebeu placebo. A incidência de eventos adversos foi consistente quando comparado a outras populações de pacientes, assim como em indivíduos que tomam três ou mais agentes anti-hipertensivos.

Visual

Utilizando-se o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, foi observado em alguns indivíduos alterações leves e transitórias na distinção de cores (azul/verde) 60 minutos após a administração de uma dose de 100 mg; após 120 minutos da administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado à inibição da fosfodiesterase-6 (PDE6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. Estudos *in vitro* demonstram que a sildenafile é 10 vezes menos potente na PDE6 do que na PDE5. A sildenafile não exerce efeitos sobre a acuidade visual, sensibilidade de contrastes,

eletroretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Um estudo clínico cruzado, placebo-controlado, com pacientes com degeneração macular precoce comprovadamente relacionada à idade ($n = 9$), demonstrou que a sildenafile (dose única de 100 mg) foi bem tolerada e não demonstrou alterações clinicamente significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, escala de Amsler, discriminação de cores, simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e foto estresse).

Propriedades Farmacocinéticas

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

Absorção

A sildenafile é rapidamente absorvida após administração oral, apresentando uma biodisponibilidade absoluta média de 41% (variando entre 25 - 63%). A sildenafile, a uma concentração equivalente a 3,5 nM, inibe em 50% a atividade da enzima humana PDE5, *in vitro*. Em homens, a média da concentração plasmática máxima de sildenafile livre, após a administração de uma dose única oral de 100 mg, é de aproximadamente 18 ng/mL ou 38 nM. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas de 30 a 120 minutos (em média 60 minutos) após uma dose oral, em jejum. Quando a sildenafile é administrada com uma refeição rica em lípides, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no Tmáx e uma redução média de 29% na Cmáx, contudo, a extensão de absorção não foi significativamente afetada (AUC diminuiu em 11%).

Distribuição

O volume médio de distribuição da sildenafile no estado de equilíbrio (Vss) (steady-state) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. A sildenafile e o seu principal metabólito circulante, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação proteica é independente da concentração total do fármaco. Com base nas medidas de sildenafile no sêmen de voluntários sadios, foi demonstrado que menos de 0,0002% (em média 188 ng) da dose administrada estava presente no sêmen dos pacientes, 90 minutos após a administração do fármaco.

Metabolismo

A sildenafile sofre depuração hepática principalmente pelas isoenzimas microssomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante, que mais tarde também é metabolizado, resulta da N-desmetilação da sildenafile. Esse metabólito apresenta perfil de seletividade para as PDE semelhante a da sildenafile e potência de inibição *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas desse metabólito são de aproximadamente 40% da verificada para a sildenafile em voluntários sadios. O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação

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

Farmacocinética em grupos de pacientes especiais

Idosos

Voluntários sadios idosos (65 anos ou mais) apresentaram uma redução no clearance da sildenafile, resultando em concentrações plasmáticas aproximadamente 90% maiores de sildenafile e o metabólito ativo N-desmetil comparado àquelas observadas em voluntários sadios mais jovens (18-45 anos). Devido a diferenças de idade na ligação às proteínas plasmáticas, o aumento correspondente na concentração plasmática da sildenafile livre foi de aproximadamente 40%.

Insuficiência Renal

Em voluntários com insuficiência renal leve (clearance de creatinina = 50-80 mL/min) e moderada (clearance de creatinina = 30-49 mL/min), a farmacocinética a uma dose única oral de sildenafile (50 mg) não foi alterada. Em voluntários com insuficiência renal grave (clearance de creatinina \leq 30 mL/min), o clearance da sildenafile se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (100%) e da Cmáx (88%) comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Além disso, os valores da AUC e Cmáx do metabólito N-desmetil foram significativamente aumentados em 200% e 79%, respectivamente, em indivíduos com insuficiência renal grave comparado a indivíduos com função renal normal.

Insuficiência Hepática

Em voluntários com cirrose hepática (classe A e B de Child-Pugh) o clearance da sildenafile foi reduzido, resultando em um aumento da AUC (85%) e da Cmáx (47%) comparado com indivíduos de idade semelhante,

sem insuficiência hepática (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A farmacocinética da sildenafile em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso Tantrix está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula. Foi demonstrado que o Tantrix potencializa o efeito hipotensor dos nitratos de uso agudo e crônico, estando, portanto, contraindicada a administração a pacientes que estejam usando concomitantemente qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos; tanto os de uso frequente quanto os de uso intermitente (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes em tratamento com medicamentos que contenham qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O conhecimento da história clínica e a realização de um exame físico completo são necessários para se diagnosticar a disfunção erétil, determinar as prováveis causas e identificar o tratamento adequado.

Existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Portanto, os médicos podem considerar uma avaliação da condição cardiovascular dos seus pacientes antes de iniciarem qualquer tratamento para a disfunção erétil.

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada.

Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular e ataque isquêmico transitório em associação temporal com o uso de citrato de sildenafile para a disfunção erétil. A maioria, mas não todos os pacientes, tinham fatores de risco cardiovascular pré-existente. Foi relatado que muitos desses eventos ocorreram durante ou logo após a atividade sexual e poucos foram relatados com ocorrência logo após o uso de citrato de sildenafile sem atividade sexual. Relatou-se que outros ocorreram horas ou dias após o uso de citrato de sildenafile e atividade sexual. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso de citrato de sildenafile, à atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, à combinação desses fatores ou outros fatores.

Nos estudos clínicos, foi demonstrado que a sildenafile tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que resultam em uma diminuição transitória na pressão sanguínea (vide item 3. Características Farmacológicas). Este resultado traz pouca ou nenhuma consequência para a maioria dos pacientes. Entretanto, antes da sildenafile ser prescrita, os médicos devem considerar cuidadosamente se seus pacientes com alguma doença pré-existente poderiam ser afetados de maneira adversa por esse efeito vasodilatador, especialmente quando em combinação com a atividade sexual. Pacientes que têm alta susceptibilidade a vasodilatadores incluem aqueles que apresentam obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (por ex., estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva) ou aqueles com uma síndrome rara de atrofia de múltiplos sistemas, se manifestando como um controle autônomo da pressão sanguínea gravemente comprometida.

Neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NAION), uma condição rara e uma causa da diminuição ou perda da visão, foi raramente relatada na pós-comercialização com o uso de todos os inibidores da PDE5,

incluindo a sildenafile. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco como baixa taxa de disco óptico ("crowded disc"), idade superior a 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemida e tabagismo. Um estudo observacional avaliou se o uso recente de inibidores de PDE5, como classe, foi associado ao início agudo de NAION. Os resultados sugerem um aumento aproximado de duas vezes no risco de NAION dentro de 5 meia-vidas de uso do inibidor de PDE5. Com base na literatura publicada, a incidência anual de NAION é de 2,5-11,8 casos por 100.000 homens com idade ≥50 por ano na população geral. No caso de perda repentina da visão, os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso de sildenafile e consultar um médico imediatamente.

Os indivíduos que já apresentaram NAION têm risco aumentado de recorrência. Portanto, os médicos devem discutir esse risco com esses pacientes e se eles podem ser adversamente afetados pelo uso de inibidores de PDE5. Os inibidores de PDE5, incluindo a sildenafile, devem ser usados com cautela nesses pacientes e apenas quando os benefícios antecipados superarem os riscos.

Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafile em pacientes recebendo α-bloqueadores, pois a coadministração pode levar à hipotensão sintomática em alguns poucos indivíduos suscetíveis (vide item 6. Interações Medicamentosas). A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável hemodinamicamente durante a terapia com α-bloqueadores antes de iniciar o tratamento com sildenafile. Deve-se considerar a menor dose de sildenafile para iniciar a terapia (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Além do mais, o médico deve alertar o que o paciente deve fazer caso ele apresente sintomas de hipotensão postural.

Uma minoria dos pacientes que têm retinite pigmentosa hereditária apresenta alterações genéticas das fosfodiesterases da retina. Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafile a pacientes com retinite pigmentosa, portanto, o citrato de sildenafile deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Estudos in vitro com plaquetas humanas indicam que a sildenafile potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio (um doador de óxido nítrico). Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafile a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa. Por esse motivo, o citrato de sildenafile deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Ereções prolongadas e priapismo foram relatados com sildenafile em experiências pós-comercialização. Em caso de persistência de ereção por mais do que 4 horas, o paciente deve procurar atendimento médico imediatamente. Se não for tratado imediatamente, o priapismo pode resultar em danos teciduais e impotência permanente.

A segurança e a eficácia das associações de citrato de sildenafile com outros inibidores de PDE5 ou os tratamentos para hipertensão arterial pulmonar (HAP) que contenham sildenafile, ou os tratamentos para disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso dessas associações não é recomendado.

Diminuição repentina ou perda de audição foram relatadas em pequeno número de pacientes na pós-comercialização e em estudos clínicos com o uso de todos os inibidores da PDE5, incluindo a sildenafile. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco para diminuição repentina ou perda de audição. Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e diminuição repentina ou perda de audição. Em caso de diminuição repentina ou perda de audição, os pacientes devem ser advertidos a interromper o uso de sildenafile e a consultarem imediatamente um médico.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Tantrix não está indicado para o uso em mulheres.

Não foi encontrado efeito teratogênico, diminuição da fertilidade ou eventos adversos no desenvolvimento peri/pós-natal em ratos e coelhos após administração oral de sildenafile

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

Uso em Idosos

O ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

Efeitos na habilidade de dirigir e de operar máquinas

Não foi estudado o efeito de Tantrix sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafile

Estudos *in vitro*

O metabolismo da sildenafile é mediado principalmente pelas isoformas do citocromo P450 (CYP), 3A4 (via principal) e 2C9 (via secundária). Portanto, inibidores dessas isoenzimas podem reduzir o clearance da sildenafile e os indutores podem aumentá-lo.

Estudos *in vivo*

Os dados farmacocinéticos populacionais de pacientes em estudos clínicos indicaram uma diminuição do clearance da sildenafile quando coadministrada com inibidores do citocromo CYP3A4 (tais como o cetoconazol, eritromicina ou cimetidina).

A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor CYP3A4 não-específico, causou um aumento de 56% na concentração plasmática da sildenafile, quando coadministrada com o citrato de sildenafile 50 mg a voluntários sadios.

Quando uma dose única de 100 mg de citrato de sildenafile foi administrada com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia por 5 dias) houve um aumento de 182% na exposição sistêmica à sildenafile (AUC). Além disso, a coadministração de sildenafile (100 mg em dose única) e saquinavir (um inibidor da protease HIV), que também é um inibidor do CYP3A4, no estado de equilíbrio (1200 mg, 3 vezes por dia), resultou em um aumento de 140% na Cmáx e de 210% na AUC da sildenafile. A sildenafile não afetou a farmacocinética do saquinavir (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Espera-se que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, apresentem efeitos maiores.

A coadministração de sildenafile (100 mg em dose única) e ritonavir (um inibidor da protease HIV), que também é um potente inibidor do citocromo P450, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia), resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na Cmáx na sildenafile e de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática da sildenafile. Após 24 horas, os níveis de sildenafile no plasma ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, comparados a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafile foi administrada sozinha. Este dado é consistente com os efeitos marcantes do ritonavir em um espectro variado de substratos do citocromo P450. A sildenafile não apresentou qualquer efeito sobre a farmacocinética do ritonavir (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Quando a dose de sildenafile foi administrada, conforme recomendação, em pacientes recebendo inibidores potentes do citocromo CYP3A4, a concentração plasmática máxima de sildenafile livre não foi superior a 200 nM em todos os indivíduos avaliados, e foram consistentemente bem toleradas.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetam a biodisponibilidade de citrato de sildenafile.

Em um estudo com voluntários saudáveis do sexo masculino, a coadministração do antagonista de endotelina bosentana (um indutor do CYP3A4 [moderado], CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) no estado de equilíbrio (125 mg, duas vezes por dia) com sildenafile no estado de equilíbrio (80 mg, três vezes por dia) resultou em uma redução de 62,6% e 55,4% na AUC e na Cmáx da sildenafile, respectivamente. A sildenafile aumentou a AUC e a Cmáx do bosentana em 49,8% e 42%, respectivamente. Espera-se que a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4, como a rifampicina, cause reduções ainda maiores nas concentrações plasmáticas da sildenafile.

Os dados farmacocinéticos dos pacientes incluídos em estudos clínicos não demonstraram qualquer efeito da medicação concomitante sobre a farmacocinética da sildenafile, quando essas medicações foram agrupadas da seguinte forma: inibidores do citocromo CYP2C9 (tais como tolbutamida, varfarina), inibidores do citocromo CYP2D6 (tais como os inibidores seletivos da recaptura de serotonina, antidepressivos tricíclicos), tiazidas e diuréticos relacionados, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de canais de cálcio. A AUC do metabólito ativo, N-desmetil sildenafile, estava aumentada em 62% por diuréticos de alça e poupadões de potássio e 102% pelos beta-bloqueadores não específicos. Não se espera que estes efeitos sobre o metabólito tenham consequências clínicas.

Em voluntários sadios do sexo masculino não existiram evidências sobre o efeito da azitromicina (500 mg diárias, por 3 dias) na AUC, Cmáx, Tmáx, constante da taxa de eliminação ou na meia-vida da sildenafile ou de seu principal metabólito circulante.

Efeitos do citrato de sildenafile sobre outros medicamentos

Estudos *in vitro*

A sildenafile é um fraco inibidor isoformas do citocromo P450, isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Uma vez que o pico de concentração plasmática da sildenafile é de aproximadamente 1 μM após as doses recomendadas, é improvável que o citrato de sildenafile altere o clearance dos substratos dessas isoenzimas.

Estudos *in vivo*

Foi demonstrado que o citrato de sildenafile potencializa o efeito hipotensor da terapêutica com nitratos, tanto de uso agudo quanto crônico. Portanto, o uso de qualquer forma doadora de óxido nítrico, nitratos ou nitritos orgânicos, de uso regular ou intermitente com citrato de sildenafile, é contraindicado (vide item 4. Contraindicações).

Em 3 estudos específicos de interação fármaco-fármaco, o α -bloqueador doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafile (25 mg, 50 mg ou 100 mg) foram administrados simultaneamente a pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) estável em tratamento com doxazosina. Foi observado, nesta população de estudo, que as reduções adicionais médias da pressão sanguínea na posição supina foi de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, e as reduções adicionais médias da pressão sanguínea em pé foi de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respectivamente. Quando a sildenafile é coadministrada com doxazosina em pacientes estáveis em terapia com doxazosina, houve relatos infreqüentes de pacientes que apresentaram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tontura e sensação de cabeça vazia, mas sem desmaio. A coadministração de sildenafile a pacientes em terapia com α -bloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns poucos indivíduos suscetíveis (vide itens 5. Advertências e Precauções e 8. Posologia e Modo de Usar).

Não foi demonstrada interação significativa quando a sildenafile (50 mg) foi coadministrada com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), sendo que ambas são metabolizadas pelo citocromo CYP2C9.

O citrato de sildenafile (100 mg) não afetou a farmacocinética do estado de equilíbrio dos inibidores da protease HIV, saquinavir e ritonavir, ambos substratos do citocromo CYP3A4. (vide item 6. Interações Medicamentosas – Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafile)

O citrato de sildenafile (80 mg, três vezes ao dia) resultou em um aumento de 49,8% na AUC do bosentana e um aumento de 42% na Cmáx do bosentana (125 mg, duas vezes ao dia) (vide item 6. Interações Medicamentosas – Efeitos de outros medicamentos sobre a sildenafile)

O citrato de sildenafile (50 mg) não potencializou o aumento no tempo de sangramento provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

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

Não foi observada interação quando a sildenafile (100 mg) foi coadministrada com anlodipino em pacientes hipertensos. A média da redução adicional da pressão arterial na posição supina foi de 8 mmHg (sistólica) e 7 mmHg (diastólica).

A análise de dados sobre segurança não demonstrou qualquer diferença no perfil de efeitos colaterais em pacientes tratados com citrato de sildenafile, na presença e ausência de medicação anti-hipertensiva.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido revestido azul, em formato redondo e biconvexo.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Tantrix destinam-se à administração por via oral.

Uso em Adultos

Para a maioria dos pacientes, a dose recomendada é de 50 mg em dose única, administrada quando necessária e aproximadamente 1 hora antes da relação sexual. De acordo com a eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para uma dose máxima recomendada de 100 mg ou diminuída para 25 mg. A dose máxima recomendada é de 100 mg. A frequência máxima recomendada de Tantrix é de 1 vez ao dia.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (clearance de creatinina = 30 – 80 mL/min). Uma vez que o clearance da sildenafile é reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 mL/min), uma dose de 25 mg deve ser considerada.

Uso em pacientes com insuficiência hepática

Uma vez que o clearance da sildenafile é reduzido em pacientes com insuficiência hepática (classe A ou B de Child-Pugh) (por ex.: cirrose), uma dose de 25 mg deve ser considerada. . A farmacocinética da sildenafile em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

Uso em pacientes que utilizam outras medicações

Considerando a extensão da interação em pacientes em tratamento concomitante com sildenafile e ritonavir (vide item 6. Interações Medicamentosas), recomenda-se não exceder a dose única máxima de 25 mg de sildenafile em um período de 48 horas. Uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada em pacientes recebendo terapia concomitante com inibidores da CYP3A4 (por ex.: eritromicina, saquinavir, cetoconazol, itraconazol) (vide item 6. Interações Medicamentosas). A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável durante a terapia com α -bloqueadores antes de iniciar o tratamento com sildenafile. Além disso, deve-se considerar a menor dose de sildenafile para iniciar a terapia (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

Foi demonstrado que o citrato de sildenafile potencializa o efeito hipotensor dos nitratos. Portanto, a administração a pacientes que fazem uso de medicamentos doadores de óxido nítrico ou nitratos sob qualquer forma, é contraindicada.

Uso em Crianças

Tantrix não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).

Uso em Idosos

O ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos foram, em geral, transitórios e de natureza leve a moderada.

Em estudos de dose fixa, a incidência de alguns eventos adversos aumentou com a dose. A natureza dos eventos adversos em estudos de dose flexível, que refletem de forma mais adequada o regime posológico recomendado, foi semelhante àquela observada nos estudos de dose fixa.

As reações adversas mais comumente relatadas foram cefaleia e rubor.

As reações adversas relatadas em estudos clínicos e vigilância pós-comercialização estão presentes na Tabela 1:

Tabela 1

Sistema de Classificação de Órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ e < 1/10)	Incomum ($\geq 1/1000$ e < 1/100)	Rara ($\geq 1/10000$ e < 1/1000).
Infecções e infestações			Rinite	
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tontura	Sonolência	Convulsão*, Recorrência de convulsão*, Síncope
Distúrbios oculares		Visão embaçada, Distúrbios visuais, Cianopsia	Dor ocular, Fotofobia, Fotopsia, Cromatopsia, Hiperemia ocular, Ofuscamento visual	Edema ocular , Inchaço ocular, Secura nos olhos, Astenopia, Visão de halo, Xantopsia, Eritropsia, Distúrbio ocular, Hiperemia da conjuntiva, Irritação ocular, Sensação anormal

				nos olhos, Edema de pálpebra.
Distúrbios cardíacos		Taquicardia, Palpitação		
Distúrbios vasculares	Ondas de calor, Rubor	Hipotensão		
Distúrbios respiratórios, distúrbios torácicos do mediastino	Congestão nasal	Epistaxe, Congestão dos seios nasais	Fechamento da garganta, Secura nasal, Edema nasal	
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, Dispepsia	Doença do refluxo gastroesofágico, Vômitos, Dor no abdômen superior, Boca seca	Hipoestesia oral	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Erupção cutânea		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Mialgia, Dor nas extremidades		
Distúrbios do aparelho reprodutor e da mama			Priapismo*, Aumento da ereção	
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Sensação de calor	Irritabilidade	
Investigações		Aumento da frequência cardíaca		

*Relatado somente durante a vigilância pós-comercialização

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

Após a análise de estudos clínicos duplo-cegos, placebo-controlados, envolvendo mais de 700 pessoas-ano só utilizando placebo e mais de 1300 pessoas-ano tratadas com sildenafile, observou-se que não há diferenças na taxa de incidência de infarto do miocárdio ou a taxa de mortalidade cardiovascular em pacientes tratados com sildenafile comparados àqueles recebendo placebo. A taxa de incidência de infarto do miocárdio foi de 1,1 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafile. E a taxa de incidência de mortalidade cardiovascular foi de 0,3 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafile.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em estudos realizados com voluntários saudáveis utilizando doses únicas de até 800 mg, os eventos adversos foram semelhantes àqueles observados com doses inferiores; no entanto, a taxa de incidência e gravidade foram maiores. Em casos de superdosagem, medidas gerais de suporte devem ser adotadas conforme a necessidade. Uma vez que a sildenafile se encontra fortemente ligada às proteínas plasmáticas e não é eliminada pela urina, não se espera que a diálise renal possa acelerar o clearance da sildenafile.

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



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0281

Farmacêutica Responsável: Edina S. M. Nakamura – CRF-SP nº 9258

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
São Paulo – SP – Brasil
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TRXCOR_05



08000-160625
sacwy@wyeth.com





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/Fev/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	03/Fev/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• QUAIS OS MALES QUE ESSE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 1 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8