

ESCITAN

(citrato de sildenafil)

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimido revestido
50 mg e 100 mg

ESCITAN
citrato de sildenafila

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 50 mg: embalagens com 1, 2, 4 ou 8 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagens com 2 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

citrato de sildenafila70,25 mg1 comprimido (correspondente a 50 mg de sildenafila base)

citrato de sildenafila.....140,50 mg1 comprimido (correspondente a 100 mg de sildenafila 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, corante laca azul indigotina).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ESCITAN 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 este medicamento seja eficaz, é necessário estímulo sexual.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

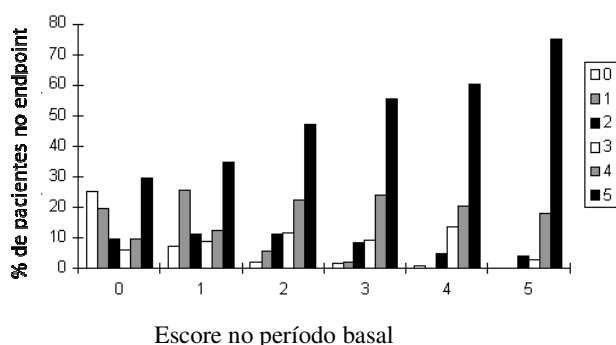
Em estudos clínicos, citrato de sildenafila foi avaliado em relação a seu efeito, em homens com disfunção erétil (ED), na capacidade para realizar atividade sexual e em muitos casos, especificamente, ao efeito na capacidade de obter e manter uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. 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 ED 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 melhoras na taxa de sucesso para relações sexuais comparado com placebo.

A efetividade de citrato de sildenafila foi avaliada na maioria dos estudos usando vários instrumentos de avaliação. A medida primária nos principais estudos foi um questionário (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 *endpoints* primários do estudo; respostas categorizadas foram obtidas para questões sobre (1) a capacidade de obter ereções suficientes para 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) umas poucas vezes, (3) às vezes, (4) na maioria das vezes e (5) quase sempre ou sempre. Também coletada como parte do IIEF foi a informação 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 em um diário pelos pacientes. Além disto, os pacientes foram perguntados sobre uma questão de eficácia global e foi administrado um questionário opcional à parceira.

O efeito em um dos principais *endpoints*, 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 melhoras 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 sildenafil 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 sildenafil na manutenção da ereção por escore no período basal (*baseline*)



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

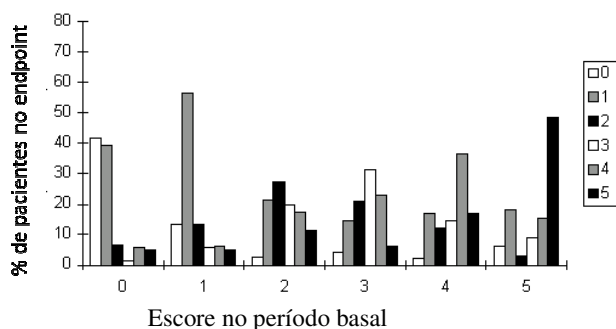


Figura 1. Efeito de citrato de sildenafil e placebo na manutenção da ereção por escore no período basal (*baseline*)

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 (umas 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 sildenafil, 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.

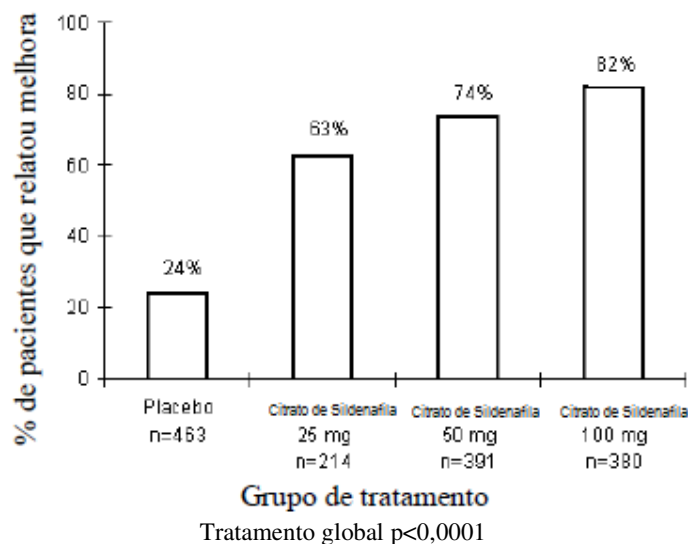


Figura 2. Percentual de pacientes relatando uma melhora de ereções

Os pacientes nos estudos tiveram vários graus de ED. 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 mantidos diários pelos pacientes. Nestes estudos, envolvendo cerca de 1600 pacientes, as análises dos diários dos pacientes não mostraram nenhum efeito de citrato de sildenafil nas taxas de tentativas de relações sexuais (cerca de 2 por semana), mas houve uma clara melhora relacionada ao tratamento na função sexual: as taxas de sucesso semanais por paciente foram em média de 1,3 com 50-100 mg de sildenafil 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 sildenafil vs. cerca de 20% com placebo.

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

Homens com ED 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 sildenafil 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 sildenafil. Todos os pacientes, entretanto, estavam recebendo 50 mg ou 100 mg no final do estudo. Houve uma melhora altamente 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 sildenafil comparado com placebo. Numa questão de melhora global, 57% dos pacientes de citrato de sildenafil relataram ereções melhores contra 10% dos pacientes de placebo. Os dados dos diários indicaram que com citrato de sildenafil, 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 *endpoint* (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção das ereções após a penetração) foram altamente estatisticamente significativas em favor de citrato de sildenafil. Numa questão de melhora global, 83% dos pacientes relataram ereções melhores com citrato de sildenafil 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 melhoras nas ereções comparado com 26% dos pacientes de placebo. A alteração do período basal (*baseline*) nos escores nas duas questões de *endpoint* (frequência de penetração bem-sucedida durante a atividade sexual e manutenção de ereções após a penetração) foi altamente estatisticamente significativa em favor de 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 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 de ED, 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 sildenafila 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 sildenafila sob a forma de sal citrato, é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. A sildenafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE-5), específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

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

ESTUDOS CLÍNICOS

Cardíacos: não foram observadas alterações clinicamente significativas no ECG de voluntários saudáveis do sexo masculino que receberam doses únicas orais de sildenafila de até 100 mg. O valor médio da redução máxima da pressão arterial sistólica na posição supina, após uma dose oral de 100 mg, foi de 8,3 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 sildenafila concomitantemente (vide “**Contraindicações**” e “**Interações Medicamentosas**”). Em um estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose única oral de 100 mg de sildenafila, em 14 pacientes com doença arterial coronária (DAC) grave (pelo menos uma artéria coronária com estenose > 70%), a pressão sanguínea média sistólica e diastólica, no repouso, diminuiu 7% e 6%, respectivamente, comparada à linha de base. A pressão sanguínea sistólica pulmonar média diminuiu 9%. A sildenafila não apresentou efeitos sobre o débito cardíaco, não prejudicou o fluxo de sangue através das artérias coronárias com estenose e resultou em melhora (aproximadamente 13%) na reserva do fluxo coronário induzido por

adenosina (tanto nas artérias com estenose como nas artérias de referência). Em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, 144 pacientes com disfunção erétil e angina estável que estavam utilizando suas medicações antianginosas usuais (com exceção de nitratos) foram submetidos a exercícios até o limite da ocorrência de angina. O tempo de exercício de esteira foi 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 sildenafil, em comparação aos pacientes que ingeriram placebo em dose única. O período médio de exercício (ajustado para a linha de base) para o início da angina limitante foi de 423,6 segundos para sildenafil e de 403,7 segundos para o placebo. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com dose flexível (sildenafil até 100 mg) em homens ($n = 568$) com disfunção erétil e hipertensão arterial tomando dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos. A sildenafil melhorou as ereções em 71% dos homens comparada a 18% no grupo que recebeu placebo. Houve 62% de tentativas de relação sexual bem-sucedidas no grupo que recebeu a sildenafil comparadas a 26% no grupo que recebeu placebo. A incidência de eventos adversos foi consistente quando comparado a outras populações de pacientes, assim como em indivíduos que tomam três ou mais agentes anti-hipertensivos.

Visual: utilizando-se o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, foi observado em alguns indivíduos alterações leves e transitórias na distinção de cores (azul/verde) uma hora após a administração de uma dose de 100 mg; 2 horas após a administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado à inibição da fosfodiesterase-6 (PDE-6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. Estudos *in vitro* demonstram que a sildenafil é 10 vezes menos potente para a PDE-6 do que para a PDE-5. A sildenafil não exerce efeitos sobre a acuidade visual, sensibilidade de contrastes, eletroretinogramas, pressão intraocular ou pupilometria. Um estudo clínico cruzado, placebo-controlado, com pacientes com degeneração macular precoce comprovadamente relacionada à idade ($n = 9$), demonstrou que a sildenafil (dose única de 100 mg) foi bem tolerada e não resultou em alterações clinicamente significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, escala de Amsler, discriminação de cores, simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e foto estresse).

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

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

Distribuição: o volume médio de distribuição da sildenafil no estado de equilíbrio (*steady-state*) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. A sildenafil e o seu principal metabólito circulante, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação proteica é independente da concentração total 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 sofre depuração hepática principalmente pelas isoenzimas microsossomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). O principal metabólito circulante, que mais tarde também é metabolizado, resulta da N-desmetilação da sildenafil. Esse metabólito apresenta perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante a da sildenafil e potência de inibição *in vitro* para a PDE-5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas

desse metabólito são de aproximadamente 40% da verificada para a sildenafil em voluntários sadios. O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.

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

FARMACOCINÉTICA EM GRUPOS DE PACIENTES ESPECIAIS

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

Insuficiência Renal: em voluntários com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina = 50-80 mL/min) e moderada (*clearance* de creatinina = 30-49 mL/min), a farmacocinética a uma dose única oral de sildenafil (50 mg) não foi alterada. Em voluntários com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina \leq 30 mL/min), o *clearance* da sildenafil se mostrou reduzido, resultando em um aumento da ASC (100%) e da $C_{\text{máx}}$ (88%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide “**Posologia e Modo de Usar**”). Além disso, os valores da ASC e $C_{\text{máx}}$ do metabólito N-desmetil foram significativamente aumentados em 200% e 79%, respectivamente, em indivíduos com insuficiência renal grave comparado a indivíduos com função renal normal.

Insuficiência Hepática: em voluntários com cirrose hepática (classe A e B de Child-Pugh) o *clearance* da sildenafil se mostrou reduzido, resultando em um aumento da ASC (85%) e da $C_{\text{máx}}$ (47%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide “**Posologia e Modo de Usar**”). A farmacocinética da sildenafil em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) não foi estudada.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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 requerer uma avaliação da condição cardiovascular dos seus pacientes antes de iniciarem qualquer tratamento para a disfunção erétil.

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

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

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

Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), 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 PDE-5, incluindo a sildenafil. 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, hiperlipidemia e tabagismo. Um estudo observacional avaliou se o uso recente de inibidores de PDE-5, 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 PDE-5. 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.

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 PDE-5. Os inibidores de PDE-5, incluindo a sildenafil, devem ser usados com cautela nesses pacientes e apenas quando os benefícios antecipados superarem os riscos.

Casos de diminuição ou perda repentina de audição foram relatados em pequeno número de pacientes na pós-comercialização e em estudos clínicos com o uso de todos os inibidores da 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.

Em caso de diminuição ou perda repentina da audição e/ou visão, os pacientes devem ser advertidos a interromper imediatamente o uso deste medicamento e a consultarem o médico.

Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafil em pacientes recebendo α -bloqueadores, pois a coadministração pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide **“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 sildenafil. Deve-se considerar a menor dose de sildenafil para iniciar a terapia (vide **“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

sildenafil a pacientes com retinite pigmentosa. Portanto, este medicamento deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que a sildenafil potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio (um doador de óxido nítrico). Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafil a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa. Por esse motivo, o citrato de sildenafil deve ser administrado com precaução a esses pacientes. Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes com condições que possam predispor-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

A segurança e a eficácia das associações de citrato de sildenafil com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso dessas associações não é recomendado.

Gravidez e lactação

ESCITAN não está indicado para o uso em mulheres.

Não foi observada evidência de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e coelhos que receberam até 200 mg/kg/dia de sildenafil durante a organogênese. Estas doses representam, respectivamente, cerca de 20 a 40 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) na base de mg/m², em um indivíduo de 50 kg.

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

Uso em idosos

O ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas Não foi estudado o efeito de ESCITAN sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

EFEITOS DE OUTROS MEDICAMENTOS SOBRE O ESCITAN

Estudos *in vitro*

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

Estudos *in vivo*

Os dados farmacocinéticos populacionais de pacientes em estudos clínicos indicaram uma diminuição do *clearance* da sildenafil 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 não específico CYP3A4, causou um aumento de 56% na concentração plasmática da sildenafil, quando coadministrada com sildenafil 50 mg a voluntários saudáveis.

Quando uma dose única de 100 mg de sildenafil foi administrada com eritromicina, um inibidor específico do CYP3A4, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia por 5 dias) houve um aumento de 182% na exposição sistêmica à sildenafil (ASC). Além disso, a coadministração de sildenafil (100 mg em dose única) e saquinavir (um inibidor da protease HIV), que também é um inibidor do CYP3A4, no estado de equilíbrio (1200 mg, 3 vezes por dia), resultou em um aumento de 140% na C_{máx} e de 210% na ASC da sildenafil. A sildenafil não afetou a farmacocinética do saquinavir (vide “**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 sildenafil (100 mg em dose única) e ritonavir (um inibidor da protease HIV), que também é um potente inibidor do citocromo P450, no estado de equilíbrio (500 mg, 2 vezes por dia), resultou em um aumento de 300% (4 vezes) na C_{máx} e de 1000% (11 vezes) na ASC plasmática da sildenafil. Após 24 horas, os níveis de sildenafil no plasma ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, comparados a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafil foi administrada sozinha. Este dado é consistente com os efeitos marcantes do ritonavir em um espectro variado de substratos do citocromo P450. A sildenafil não apresentou qualquer efeito sobre a farmacocinética do ritonavir (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

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

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não exerceram qualquer efeito sobre a biodisponibilidade de citrato de sildenafil.

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

Em voluntários sadios do sexo masculino não existiram evidências sobre o efeito da azitromicina (500 mg diários, por 3 dias) na ASC, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, constante da taxa de eliminação ou na meia-vida da sildenafil ou de seu principal metabólito circulante.

EFEITOS DO ESCITAN SOBRE OUTROS MEDICAMENTOS

Estudos *in vitro*

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

Estudos *in vivo*

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

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

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

A sildenafil (100 mg) não afetou a farmacocinética do estado de equilíbrio dos inibidores da protease HIV, saquinavir e ritonavir, ambos substratos do citocromo CYP3A4.

A sildenafil (50 mg) não potencializou o aumento no tempo de sangramento provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg) e os efeitos hipotensores do álcool em voluntários sadios com níveis médios máximos de álcool no sangue de 0,08% (80 mg/dL).

Não foi observada interação quando a sildenafil 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 sildenafil, na presença e ausência de medicação anti-hipertensiva.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ESCITAN 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

- ESCITAN 50 mg: comprimido revestido na cor azul, circular, biconvexo, sem vinco.
- ESCITAN 100 mg: comprimido revestido na cor azul, oval, biconvexo, sem 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

Os comprimidos de ESCITAN 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 ESCITAN é de 1 vez ao dia.

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina = 30 – 80 mL/min). Uma vez que o *clearance* da sildenafil é reduzido em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), uma dose de 25 mg deve ser considerada.

USO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: uma vez que o *clearance* da sildenafil é reduzido em pacientes com insuficiência hepática (por ex.: cirrose), uma dose de 25 mg deve ser considerada.

USO EM PACIENTES QUE UTILIZAM OUTRAS MEDICAÇÕES: considerando a extensão da interação em pacientes em tratamento concomitante com sildenafil e ritonavir (vide “**Interações Medicamentosas**”), recomenda-se não exceder a dose única máxima de 25 mg de sildenafil dentro de um período de 48 horas. Uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada em pacientes recebendo terapia concomitante com inibidores da CYP3A4 (por ex.: eritromicina, saquinavir, cetoconazol, itraconazol) (vide “**Interações Medicamentosas**”). A fim de diminuir o potencial de desenvolver hipotensão postural, o paciente deve estar estável durante a terapia com α -bloqueadores principalmente no início do tratamento com sildenafil. Além disso, deve-se considerar a menor dose de sildenafil para iniciar a terapia (vide “**Advertências e Precauções**” e “**Interações Medicamentosas**”). Foi demonstrado que ESCITAN 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: este medicamento 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 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, ambas ocorrendo em mais que 10% dos pacientes. As reações adversas estão listadas por sistemas e órgãos e classificadas pela

frequência. As frequências são definidas como: reação muito comum ($> 1/10$) e reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$).

Sistema Nervoso:

Muito Comuns: cefaleia (sildenafil: 10,8% vs placebo: 2,8%).

Comuns: tontura (sildenafil: 2,9% vs placebo: 1,0%).

Vascular:

Muito Comuns: vasodilatação (rubor) (sildenafil: 10,9% vs placebo: 1,4%).

Ocular:

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

Cardíaco:

Comuns: palpitação (sildenafil: 1,0% vs placebo: 0,2%).

Respiratório, torácico e mediastinal:

Comuns: rinite (congestão nasal) (sildenafil: 2,1% vs placebo: 0,3%).

Gastrointestinal:

Comuns: dispepsia (sildenafil: 3,0% vs placebo: 0,4%).

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 utilizando placebo e mais de 1300 pessoas-ano tratadas com sildenafil, observou-se que não há diferenças entre a taxa de incidência de infarto do miocárdio e a taxa de mortalidade cardiovascular quando os pacientes tratados com sildenafil foram comparados 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 sildenafil. E a taxa de incidência de mortalidade cardiovascular foi de 0,3 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafil.

Os seguintes eventos adversos foram relatados durante o período pós-comercialização:

Sistema Imune: reação de hipersensibilidade (incluindo *rash* cutâneo).

Sistema Nervoso: convulsão, convulsão recorrente.

Cardíaco: taquicardia.

Vascular: hipotensão, síncope, epistaxe.

Gastrointestinal: vômito.

Ocular: dor ocular, olhos vermelhos.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em 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 sildenafil se encontra fortemente ligada às proteínas plasmáticas e não é eliminada pela urina, não se espera que a diálise renal possa acelerar o *clearance* da sildenafil.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa

CRF-SP nº 10.640

MS – 1.0181.0613



Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB030613



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2013	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)