

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sildenafil Farmoz 25 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém citrato de sildenafil equivalente a 25 mg de sildenafil.

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio - 0,79 mg (sob a forma de croscarmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Os comprimidos de 25 mg são azuis, de forma elítica e com a gravação "-" numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Sildenafil Farmoz está indicado no tratamento de adultos do sexo masculino com disfunção erétil, definida como a incapacidade para obter ou manter uma ereção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Para que Sildenafil Farmoz seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Utilização em adultos:

A dose recomendada é de 50 mg administrada aproximadamente uma hora antes da atividade sexual. Com base na eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 100 mg ou diminuída para 25 mg. A dose máxima recomendada é de 100 mg. A frequência máxima de administração é de uma vez ao dia. No caso de Sildenafil Farmoz ser administrado com alimentos, o início da atividade pode ser atrasado em comparação com o estado de jejum (ver secção 5.2).

Populações especiais:

Idosos:

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos (≥ 65 anos de idade).

Insuficiência renal:

As doses recomendadas em "utilização em adultos" são adequadas para doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina = 30-80 ml/min).

Dado que a depuração do sildenafil está reduzida em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) deve ser tida em consideração uma dose de 25 mg. Com base na eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada progressivamente para 50 mg e até 100 mg, conforme necessário.

Insuficiência hepática

Dado que a depuração do sildenafil está reduzida em doentes com insuficiência hepática (por exemplo, cirrose) deve ser tida em consideração uma dose de 25 mg. Com base na eficácia e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada progressivamente para 50 mg e até 100 mg, conforme necessário.

População pediátrica:

Sildenafil Farmoz não está indicado para utilização em indivíduos com idade inferior a 18 anos.

Utilização em doentes a tomar outros medicamentos:

Com exceção do ritonavir, para o qual não é aconselhada a coadministração com sildenafil (ver secção 4.4), uma dose inicial de 25 mg deve ser considerada em doentes medicados concomitantemente com inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Com o objetivo de diminuir o potencial de desenvolvimento de hipotensão postural, em doentes sob terapêutica com bloqueadores alfa, esta deverá ser estabilizada antes do início do tratamento com sildenafil. Adicionalmente, deverá considerar-se a utilização de uma dose de 25 mg de sildenafil no início do tratamento (ver secções 4.4 e 4.5).

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contra indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, estando, por conseguinte, contraindicada a sua coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos.

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

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

(por exemplo, indivíduos com doenças cardiovasculares graves tais como angina instável ou insuficiência cardíaca grave).

Sildenafil Farmoz está contraindicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nos sub-grupos de doentes descritos de seguida, pelo que é contraindicada a sua utilização: insuficiência hepática grave, hipotensão (pressão arterial <90/50 mmHg), história recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio e perturbações hereditárias degenerativas da retina tais como retinite pigmentosa (uma minoria destes doentes apresentam perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se considerar o tratamento farmacológico como apropriado, deverão ser elaborados uma história clínica e um exame físico para diagnóstico da disfunção erétil e determinação das potenciais causas subjacentes.

Fatores de risco cardiovascular

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção erétil, o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, na medida em que existe um risco cardíaco associado à atividade sexual. O sildenafil apresenta propriedades vasodilatadoras, de que resultaram reduções ligeiras e transitórias na pressão arterial (ver secção 5.1). Antes de prescrever sildenafil, os médicos devem considerar cuidadosamente se estes efeitos vasodilatadores, especialmente em associação com atividade sexual, poderão afetar adversamente os seus doentes com certas condições subjacentes. Os doentes com sensibilidade aumentada para os vasodilatadores incluem aqueles com obstrução ao fluxo ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica, cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica), ou aqueles com o raro síndrome de atrofia sistémica múltipla que se caracteriza por alterações graves do controlo autónomo da pressão arterial.

Sildenafil Farmoz potencia o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3).

No período de pós-comercialização, e em relação temporal com a administração de sildenafil, foram descritos acontecimentos cardiovasculares graves, incluindo enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes, mas não todos, apresentavam fatores de risco cardiovasculares pré-existentes. Muitos dos acontecimentos foram descritos como tendo ocorrido durante, ou pouco após, a relação sexual, tendo alguns ocorrido pouco tempo após a utilização de sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam diretamente com estes, ou outros fatores.

Priapismo

Os agentes para tratamento da disfunção erétil, incluindo o sildenafil, deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Foram notificados casos de ereções prolongadas e priapismo com sildenafil no período de pós comercialização. No caso de uma ereção que persista por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode resultar em lesões dos tecidos penianos e perda permanente de potência.

Uso concomitante com outros inibidores da PDE5 ou outras terapêuticas para a disfunção erétil

A segurança e a eficácia das associações de sildenafil com outros inibidores da PDE5 ou outras terapêuticas para a hipertensão arterial pulmonar (HAP) contendo sildenafil, ou outros tratamentos para a disfunção erétil não têm sido estudadas. Assim, não é recomendada a utilização destas associações.

Efeitos na visão

Foram notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5 (ver secção 4.8). Foram notificados espontaneamente e num estudo observacional casos de neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica, uma doença rara, relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5 (ver secção 4.8). Os doentes devem ser avisados que, caso surja qualquer defeito visual súbito, devem parar de tomar Sildenafil Farnoz e consultar imediatamente um médico (ver secção 4.3).

Uso concomitante com ritonavir

Não é aconselhada a coadministração de sildenafil e ritonavir (ver secção 4.5).

Uso concomitante com bloqueadores alfa

Aconselha-se precaução na associação de sildenafil a doentes sob terapêutica com bloqueadores alfa, uma vez que a coadministração destes dois fármacos poderá causar hipotensão sintomática em alguns indivíduos que sejam suscetíveis (ver secção 4.5). Esta situação tem uma maior probabilidade de ocorrer dentro de um período de 4 horas após a administração de sildenafil. Para diminuir o potencial desenvolvimento de hipotensão postural, os doentes deverão estar hemodinamicamente estáveis no seu tratamento com o bloqueador alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. Deverá considerar-se a utilização da dose de 25 mg de sildenafil no início do tratamento (ver secção 4.2). Adicionalmente, o doente deverá ser informado sobre como proceder em caso de evidenciar sintomas de hipotensão postural.

Efeito na hemorragia

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio in vitro. Não existe informação relativa à segurança da administração do sildenafil a doentes com distúrbios hemorrágicos ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do risco-benefício.

Excipientes

Sildenafil Farmoz contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Mulheres

Sildenafil Farmoz não está indicado para utilização em mulheres.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil

Estudos in vitro:

O metabolismo do sildenafil é principalmente mediado pelas formas isomórficas do citocromo P450 (CYP), 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor). Assim, os inibidores destas isoenzimas poderão reduzir a depuração do sildenafil e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil.

Estudos in vivo:

A análise farmacocinética populacional dos ensaios clínicos mostrou uma redução da depuração do sildenafil quando coadministrado com inibidores da CYP3A4 (tais como o cetoconazol, eritromicina, cimetidina). Apesar de não ter sido observado qualquer aumento na incidência dos efeitos adversos nestes doentes, quando o sildenafil é administrado concomitantemente com inibidores da CYP3A4, deve considerar-se a utilização de uma dose inicial de 25 mg.

A coadministração de ritonavir, inibidor das proteases do VIH e inibidor muito potente do P450, no estado estacionário (500 mg duas vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em dose única), resultou num aumento de 300% (4 vezes mais) da C_{max} e de 1000% (11 vezes mais) da AUC plasmática do sildenafil. Os níveis plasmáticos do sildenafil após 24 horas eram ainda de aproximadamente 200 ng/ml, em comparação com aproximadamente 5 ng/ml, quando o sildenafil foi administrado isoladamente. Tais resultados são consistentes com os efeitos acentuados do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do P450. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do ritonavir. Com base nestes resultados de farmacocinética, a coadministração de sildenafil com ritonavir não é aconselhada (ver secção 4.4) e em nenhuma circunstância a dose máxima de sildenafil deverá exceder 25 mg num período de 48 horas.

A coadministração de saquinavir, inibidor das proteases do VIH e inibidor da CYP3A4, no estado estacionário (1200 mg três vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em dose única), resultou num aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do saquinavir (ver

secção 4.2). É de esperar que inibidores mais fortes da CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, exerçam efeitos superiores.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil com eritromicina, um inibidor moderado da CYP3A4, no estado estacionário (500 mg duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Em voluntários saudáveis do sexo masculino não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante 3 dias) na AUC, Cmax, tmax, na constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil ou do seu principal metabolito circulante. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não específico da CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil (50 mg) em voluntários saudáveis.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do metabolismo intestinal da CYP3A4 e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil.

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

Apesar de não se terem realizado estudos específicos de interação para todos os medicamentos, a análise farmacocinética populacional não evidenciou qualquer efeito sobre a farmacocinética do sildenafil em resultado da terapêutica concomitante com inibidores da CYP2C9 (tais como tolbutamida, varfarina, fenitoína), inibidores da CYP2D6 (tais como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, antidepressivos tricíclicos), tiazidas e diuréticos relacionados, diuréticos de ansa e poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas β -adrenérgicos ou indutores do metabolismo associado à CYP450 (tais como rifampicina, barbitúricos). Num estudo realizado em voluntários saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante do antagonista da endotelina, bosentano (um indutor [moderado] do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) no estado estacionário (125mg duas vezes ao dia), com sildenafil no estado estacionário (80 mg três vezes ao dia), resultou numa redução de 62,6% e 55,4% na AUC e na Cmax do sildenafil, respetivamente. Assim, a administração concomitante de indutores potentes do CYP3A4, tais como a rifampicina, deverá causar diminuições mais acentuadas nas concentrações plasmática de sildenafil.

O nicorandil é um composto híbrido que atua como ativador dos canais de potássio e como um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de provocar uma interação grave com o sildenafil.

Efeitos do sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro:

O sildenafil é um fraco inibidor das formas isomórficas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (CI50 >150 μ M). Dadas as concentrações plasmáticas máximas do sildenafil de aproximadamente 1 μ M após as doses recomendadas, não é provável que Sildenafil Farmoz altere a depuração dos substratos destas isoenzimas.

Não existem dados relativos à interação do sildenafil e os inibidores não-específicos das fosfodiesterases, tais como, a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos in vivo:

Em conformidade com os seus efeitos conhecidos sobre as vias do óxido nítrico e do GMPc (ver secção 5.1), o sildenafil demonstrou potenciar os efeitos hipotensores dos nitratos. Por conseguinte, a coadministração concomitante de sildenafil com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contraindicada (ver secção 4.3).

Riociguat: Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de sildenafil a doentes sob terapêutica com um bloqueador alfa pode causar situações de hipotensão sintomática em alguns indivíduos que sejam suscetíveis. Esta situação tem uma maior probabilidade de ocorrer dentro de um período de 4 horas após a administração de sildenafil (ver secções 4.2 e 4.4). Em três estudos de interação entre fármacos específicos, o bloqueador alfa, doxazosina (4 mg e 8 mg), e o sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) estável, sob terapêutica com doxazosina. Nestas populações em estudo, observaram-se reduções adicionais médias da pressão arterial em supino de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, e reduções adicionais médias de pressão arterial na posição ortostática de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil e a doxazosina foram administrados em simultâneo a doentes em situação estável sob terapêutica com doxazosina, os relatos de hipotensão postural sintomática foram pouco frequentes. Estes relatos incluíram tonturas e sensação de atordoamento, mas não incluíram síncope.

Não foram evidenciadas interações significativas quando o sildenafil (50 mg) foi coadministrado com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pela CYP2C9.

O sildenafil (50 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O sildenafil (50 mg) não potenciou o efeito hipotensor do álcool em voluntários saudáveis com uma média de alcoolémia máxima de 80 mg/dl.

A análise dos dados das seguintes terapêuticas anti-hipertensivas: diuréticos, bloqueadores beta, IECA, antagonistas da angiotensina II, medicamentos anti-hipertensores (vasodilatadores de ação central), bloqueadores neuronais adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos recetores alfa-adrenérgicos, demonstrou não haver diferenças no perfil de efeitos secundários em doentes medicados com sildenafil quando comparado com o tratamento com placebo. Num estudo de interação específica, em que o sildenafil (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional sobre a pressão arterial sistólica em supino de 8 mmHg. A redução

adicional correspondente da pressão arterial diastólica em supino foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais da pressão arterial foram de uma magnitude semelhante à verificada quando o sildenafil foi administrado isoladamente a voluntários saudáveis (ver secção 5.1).

O sildenafil (100 mg) não influenciou a farmacocinética no estado estacionário do saquinavir e ritonavir, inibidores das proteases do VIH, os quais são ambos substratos da CYP3A4.

Em voluntários saudáveis do sexo masculino, o sildenafil no estado estacionário (80 mg três vezes ao dia), resultou num aumento de 49,8% na AUC e 42% na Cmax do bosentano (125 mg duas vezes ao dia).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Sildenafil Farmoz não está indicado para utilização pela mulher.

Não estão disponíveis estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas ou a amamentar.

Não foram observados efeitos adversos relevantes nos estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos após a administração oral de sildenafil.

Não foram observados efeitos na motilidade ou morfologia do esperma após a administração de doses únicas de 100 mg de sildenafil por via oral em voluntários saudáveis (ver secção 5.1).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com o sildenafil, os doentes devem ter conhecimento de como reagem ao Sildenafil Farmoz antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de sildenafil é baseado nos 9570 doentes em 74 estudos clínicos em dupla ocultação controlados com placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas nos estudos clínicos, entre os doentes tratados com sildenafil foram cefaleias, rubor, dispepsia, congestão nasal, tonturas, náuseas, afrontamentos, perturbação visual, cianopsia e visão turva

Foram recolhidas reações adversas da vigilância pós-comercialização abrangendo um período estimado superior a 10 anos. Pelo facto de não serem notificadas todas as reações adversas ao Titular de Autorização de Introdução no Mercado e não serem incluídas na base de dados de segurança, as frequências destas reações não podem ser determinadas com segurança.

Lista tabelar das reações adversas

Na tabela abaixo mencionada estão listadas todas as reações adversas clinicamente relevantes, que ocorreram em ensaios clínicos com uma incidência superior ao placebo, pelo sistema de classe de órgãos e frequência [muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$).

Dentro de cada grupo de frequências, os efeitos secundários são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas clinicamente relevantes com uma incidência superior ao placebo em estudos clínicos controlados e reações adversas clinicamente relevantes notificadas através da vigilância pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$)
Infeções e infestações			Rinite	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas	Sonolência, hipoestesia	Acidente cerebrovascular, acidente isquémico transitório, convulsão,* recorrência de convulsões,* síncope
Afeções oculares		Alteração visual da cor**, perturbação visual, visão turva,	Alterações lacrimais***, dor ocular, fotofobia, fotopsia, hiperemia ocular, nitidez visual, conjuntivite.	Neuropatia ótica Isquémica anterior não artrítica (NAION), * oclusão vascular da retina,* hemorragia retiniana, retinopatia arteriosclerótica, anomalia da retina, glaucoma, defeito do campo visual, diplopia, acuidade visual diminuída, miopia, astenopia, moscas volantes, alteração da íris, midríase, visão em halo, edema do olho, tumefação ocular, alteração da visão, hiperemia conjuntival,

				irritação ocular, sensação anormal no olho, edema palpebral, alteração da cor da esclerótica,
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens, acufenos	Surdez
Cardiopatias			Taquicardia, Palpitações,	Morte súbita,* enfarte do miocárdio, arritmia ventricular,* fibrilhação auricular, angina instável
Vasculopatias		Rubor, afrontamento	Hipertensão, hipotensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal	Epistaxe, congestão sinusal	Aperto da garganta, edema nasal, secura nasal
Doenças gastrointestinais		Náuseas, dispepsia	Doença de refluxo gastroesofágico, vômito, dor abdominal alta, xerostomia	Hipoestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS),* necrólise epidérmica tóxica (TEN)*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Mialgia, dores nas extremidades	
Doenças renais e urinárias			Hematúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama				Priapismo,* ereção aumentada, hematospermia, hemorragia do pênis
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Dor torácica, fadiga, sensação de calor	Irritabilidade
Exames complementares de diagnóstico			Frequência cardíaca aumentada	

* Notificado apenas durante a vigilância pós-comercialização

** Alterações visuais da cor: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia e xantopsia

*** Alterações lacrimais: olho seco, alteração lacrimal, hipersecreção lacrimal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P..

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários, utilizando doses únicas até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às verificadas com doses inferiores, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. A administração de doses de 200 mg não resultou num aumento de eficácia, mas verificou-se um aumento na incidência das reações adversas (cefaleias, rubores, tonturas, dispepsia, congestão nasal, perturbações da visão).

Em casos de sobredosagem deverão ser adotadas as necessárias medidas de suporte padronizadas. Não é provável que a diálise renal acelere a depuração dado que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado pela urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário. Medicamentos usados na disfunção erétil. Código ATC: G04B E03.

Mecanismo de ação

O sildenafil é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. Em circunstâncias normais, i.e. com estimulação sexual, restabelece a função erétil através do aumento do fluxo sanguíneo no pénis.

O mecanismo fisiológico responsável pela ereção do pénis envolve a libertação de óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual. O óxido nítrico ativa a enzima guanilato ciclase, a qual induz um aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), provocando um relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, que permite o afluxo de sangue.

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica do GMPc nos corpos cavernosos, onde a PDE5 é responsável pela degradação do GMPc. O sildenafil possui um mecanismo de ação periférico na ereção. O sildenafil não exerce efeito relaxante direto sobre os corpos cavernosos isolados, mas aumenta acentuadamente o efeito relaxante do NO sobre estes tecidos. Quando é ativada a via NO/GMPc, o que ocorre com a estimulação sexual, a inibição da PDE5 pelo sildenafil resulta num aumento dos níveis de GMPc nos corpos cavernosos. Consequentemente, é necessária a estimulação sexual para que o sildenafil produza os seus efeitos farmacológicos benéficos esperados.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos in vitro demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5, que está envolvida no processo de ereção. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre outras fosfodiesterases conhecidas. Existe uma seletividade 10 vezes superior à observada para a PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Administrado nas doses máximas recomendadas, existe uma seletividade 80 vezes superior, para a PDE5, comparativamente com a observada para a PDE1, e acima de 700 vezes comparativamente com a PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil, tem uma seletividade para a PDE5 superior em mais de 4000 vezes à observada para a PDE3, a fosfodiesterase isomórfica específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

Eficácia e segurança clínicas

Dois ensaios clínicos foram especificamente concebidos para determinar o intervalo de tempo durante o qual, após administração de sildenafil, pode ocorrer uma ereção em resposta à estimulação sexual.

Num estudo de pletismografia do pénis (RigiScan) com doentes em jejum, o tempo médio para início da ação naqueles que obtiveram ereções com 60% de rigidez (suficiente para relações sexuais) com sildenafil, foi de 25 minutos (intervalo de 12-37 minutos). Num estudo "RigiScan" separado, o sildenafil foi ainda capaz de produzir uma ereção em resposta a estimulação sexual, 4-5 horas após administração da dose.

O sildenafil provoca diminuições ligeiras e transitórias da pressão arterial que, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. A média da descida máxima da pressão arterial sistólica em supino, após a administração oral de uma dose de 100 mg de sildenafil, foi de 8,4 mmHg. A alteração correspondente na pressão arterial diastólica em supino foi de 5,5 mmHg. Estas diminuições da pressão arterial são consistentes com os efeitos vasodilatadores do sildenafil, provavelmente devido ao aumento dos níveis de GMPc no músculo liso dos vasos sanguíneos. A administração de doses orais únicas de sildenafil até 100 mg a voluntários saudáveis não produziu efeitos clinicamente significativos no ECG.

Num estudo sobre os efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil em 14 doentes com doença coronária grave (CAD) (>70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária), as pressões sistólica e diastólica médias em repouso tiveram um decréscimo de 7% e de 6% respetivamente, comparativamente aos valores de referência. A pressão sistólica pulmonar média sofreu um decréscimo de 9%. O sildenafil não teve efeitos sobre o débito cardíaco, e não diminuiu o fluxo sanguíneo através das artérias coronárias estenosadas.

Um ensaio, de dupla ocultação, controlado por placebo, avaliou 144 doentes com disfunção erétil e com angina crónica estável, que tomavam regularmente medicação antianginosa (com exceção de nitratos) e que foram submetidos a exercício físico até ao aparecimento de angina. Os resultados demonstraram a ausência de diferenças clinicamente significativas entre o sildenafil e o placebo no tempo até ao início da angina limitante.

Em alguns doentes, foram detetadas alterações ligeiras e transitórias na distinção das cores (azul/verde), utilizando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administração de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração. O mecanismo aceite para esta alteração na distinção das cores está relacionado com a inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. O sildenafil não exerce efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num estudo de pequena dimensão, controlado com placebo, em doentes com degeneração macular relacionada com a idade comprovada precocemente (n=9), o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não causar alterações significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, grelha de Amsler, discriminação das cores numa simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e fotostress).

Não se verificou qualquer efeito sobre a mobilidade ou morfologia dos espermatozoides após a administração de doses únicas de 100 mg de sildenafil, por via oral, a voluntários saudáveis (ver secção 4.6).

Outras informações relativas aos ensaios clínicos

Em ensaios clínicos, o sildenafil foi administrado a mais de 8000 doentes com idades compreendidas entre 19-87 anos. Encontravam-se representados os seguintes grupos: idosos (19,9 %), doentes com hipertensão (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), doença cardíaca isquémica (5,8 %), hiperlipidémia (19,8 %), lesão da espinal-medula (0,6 %), depressão (5,2 %), ressecção transuretral da próstata (3,7 %), prostatectomia radical (3,3 %). Não se encontravam bem representados ou foram excluídos dos ensaios clínicos os seguintes grupos: doentes submetidos a cirurgia pélvica, doentes pós-radioterapia, doentes com insuficiência renal ou hepática grave e doentes com determinadas condições cardiovasculares (ver Secção 4.3).

Em estudos de dose fixa, a proporção de doentes que referiram que o tratamento melhorou a ereção foi de 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg) em comparação com 25% para o placebo. Em ensaios clínicos controlados, a taxa de descontinuação devida ao sildenafil foi baixa e semelhante ao placebo.

Ao longo de todos os ensaios, as percentagens de doentes que relataram melhorias com o sildenafil foram as seguintes: disfunção erétil psicogénica (84%), disfunção erétil mista (77%), disfunção erétil orgânica (68%), idosos (67%), diabetes mellitus (59%), doença cardíaca isquémica (69%), hipertensão (68%), TURP (61%), prostatectomia radical (43%), lesão da espinal-medula (83%), depressão (75%). A segurança e eficácia do sildenafil foi mantida em estudos a longo prazo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência em todos os subgrupos da população pediátrica, para o tratamento da disfunção erétil. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Sildenafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas entre 30 a 120 minutos (mediana 60 minutos) após uma dose oral, quando em jejum. A biodisponibilidade oral média absoluta é de 41% (entre 25-63%). Após a administração oral de sildenafil a AUC e a Cmax aumentaram em proporção com a dose administrada no intervalo de doses recomendadas (25-100 mg).

Quando o sildenafil é administrado juntamente com alimentos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no tmax e uma redução média de 29% na Cmax.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (Vss) para o sildenafil é de 105 l, demonstrando a sua distribuição nos tecidos. Após a administração de uma dose oral única de 100 mg, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil é de aproximadamente 440 ng/ml (CV 40%). Atendendo a que o sildenafil (e o seu principal metabolito N-desmetil), apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 96 %, a média da concentração plasmática máxima de fármaco na forma livre é de 18 ng/ml (38 nM). A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

Em voluntários saudáveis medicados com sildenafil (100 mg em dose única) menos de 0,0002 % (média 188 ng) da dose administrada estava presente no esperma recolhido 90 minutos após administração do fármaco.

Biotransformação

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante ao sildenafil e apresenta uma afinidade in vitro para a PDE5 de aproximadamente 50% da verificada para o fármaco inalterado. As concentrações plasmáticas deste metabolito são de aproximadamente 40% das verificadas para o sildenafil. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h com uma semivida terminal de 3-5 horas. Após administração por via oral ou via intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (com idade igual ou superior a 65 anos) verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas superiores de sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil, em aproximadamente 90% às observadas nos voluntários saudáveis mais jovens (18-45 anos). Devido a

diferenças na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade, o correspondente aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil na forma livre foi de aproximadamente 40%.

Insuficiência renal

Em voluntários com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina=30-80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não foi alterada após a administração de uma dose oral única de 50 mg.

A AUC média e a Cmax do metabolito N-desmetil aumentaram 126% e 73%, respetivamente, em comparação com voluntários de idade semelhante mas sem insuficiência renal. No entanto, devido à elevada variabilidade interindividual, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Em voluntários com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida verificando-se um aumento da AUC e da Cmax de 100 % e 88 % respetivamente, em comparação com voluntários de idade semelhante mas sem insuficiência renal. Além disso, os valores da AUC e Cmax do metabolito N-desmetil aumentaram significativamente 200 % e 79 %, respetivamente.

Insuficiência hepática

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (A e B de Child-Pugh) a depuração do sildenafil sofreu uma redução, resultando num aumento da AUC (84 %) e da Cmax (47 %), em comparação com indivíduos da mesma idade mas sem insuficiência hepática. A farmacocinética do sildenafil em doentes com insuficiência hepática grave não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano tendo como base estudos convencionais da farmacologia de segurança, toxicidade por administrações repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina

Hidrogenofosfato de cálcio

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Revestimento por película (Opadry II 85F20464 azul):

Álcool polivinílico

Macrogol 3350

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Laca de alumínio de indigotina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alumínio+PVdC com alveolos transparentes de PVC + PVdC em embalagens de 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ- Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5205109 – 1 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister
N.º de registo: 5205117 – 2 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister
N.º de registo: 5205125 – 4 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister
N.º de registo: 5205133 – 8 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister
N.º de registo: 5205141 – 12 comprimidos revestidos por película, 25 mg, blister

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 de junho de 2009
Data da última renovação: 18 de dezembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
20-04-2018
INFARMED