0240

escitan
citrato de sildenafila

Medley

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg: embalagem com 2 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de 50 mg: embalagens com 1, 2, 4 e 8 comprimidos revestidos.
Comprimidos revestidos de 100 mg: embalagem com 2 comprimidos revestidos.

USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém, citrato de sildenafila 35,125 mg, 70,250 mg e 140,500 mg equivalente a 25 mg, 50 mg e 100 mg de sildenafila base, respectivamente.
Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco, corante laca azul indigotina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE
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 ESCITAN seja eficaz, é necessário estímulo sexual.
Este medicamento deve ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), protegido da umidade.
O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde. Este medicamento não é indicado para o uso em mulheres e crianças (< 18 anos).
ESCITAN deve ser ingerido inteiro, no máximo 1 vez ao dia, conforme recomendação médica. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre o horário, a dose e a duração do tratamento.
Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações indesejáveis. As reações adversas mais comuns incluem: dor de cabeça, rubor (vermelhidão), tontura, dispepsia (má digestão), congestão nasal, palpitação e visão anormal (leves e transitórios; predominantemente visão com traços coloridos, mas também sensibilidade aumentada à luz ou visão turva).
Foram relatados eventos cardiovasculares graves pós-comercialização. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso de ESCITAN, à atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, à combinação desses fatores ou outros fatores.
Caso você note diminuição ou perda repentina da audição e/ou visão, interrompa imediatamente o uso de ESCITAN e consulte seu médico (vide **Advertências e Precauções**).
ESCITAN está formalmente contraindicado a pacientes em tratamento com medicamentos para angina de peito que contenham nitratos, tais como: Sustrate® (propatilnitrato) - Bristol-Myers Squibb; Monocordil® (isossorbida) - Laboratórios Baldacci; Isordil® (isossorbida) - Sigma Pharma; Nitradisc® (nitroglicerina) - Laboratórios Pfizer; Nitroderm TTS® (nitroglicerina) - Novartis Biociências; Nitronal® (nitroglicerina) - Biobrás; Isocord® (dinitrato de isosorbitol) - Laboratório Sinterápico Industrial Fcto; Cincordil® (isossorbida) - Sigma Pharma; Isossorbida - Cazi Química; Angil (isossorbida) - Sanval; Tridil® (nitroglicerina) - Cristália Prods. Quim. Farmacêuticos; entre outros.
Este medicamento também é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula.
Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."
"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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, 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 sadios do sexo masculino que receberam doses únicas orais de citrato 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 sildenafila, 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 sildenafila e de 403,7 segundos para o placebo.
Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com dose flexível (sildenafila até 100 mg) em homens (n = 568) com disfunção erétil e hipertensão arterial tomando dois ou mais medicamentos anti-hipertensivos. A sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila é 10 vezes menos potente para a PDE-6 do que para a PDE-5. O medicamento 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 sildenafila (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).
Eficácia
A eficácia e segurança deste medicamento foram avaliadas em 21 estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados, com duração de até 6 meses. O citrato de sildenafila foi administrado a mais de 3000 pacientes com idades variando entre 19 e 87 anos, com disfunção erétil de diferentes etiologias (orgânica, psicogênica, mista). A eficácia foi avaliada utilizando-se um questionário de avaliação global, diário de ereções, através do Índice Internacional da Função Erétil (IIFE, um questionário validado da função erétil) e um questionário para a parceira.
A eficácia deste medicamento, 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 deste medicamento 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).

Propriedades Farmacocinéticas
A sildenafila apresenta uma farmacocinética dose-proporcional, dentro do intervalo de doses recomendadas. A sildenafila é eliminada predominantemente através do metabolismo hepático (principalmente via citocromo P450 3A4), e é convertida a um metabólito ativo com propriedades semelhantes à sildenafila inalterada.
Absorção: a sildenafila é rapidamente absorvida após administração oral, apresentando uma biodisponibilidade absoluta média de 41% (variando entre 25 - 63%). A sildenafila, 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 sildenafila 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 sildenafila é administrada com uma refeição rica em lípides, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no $T_{máx}$ e uma redução média de 29% na $C_{máx}$, contudo, a extensão de absorção não foi significativamente afetada (AUC reduzida em 11%).
Distribuição: o volume médio de distribuição da sildenafila no estado de equilíbrio (*steady-state*) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos. A sildenafila e o seu principal metabólito circulante, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação protéica é independente da concentração total do fármaco.
Com base nas medidas de sildenafila no sêmen de voluntários sadios, 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 sildenafila 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 sildenafila.
Esse metabólito apresenta perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante a da sildenafila 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 sildenafila em voluntários sadios. O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.
Eliminação: o *clearance* total da sildenafila é de 41 L/h, com meia-vida terminal de 3-5 horas.
Após administração oral ou intravenosa, a sildenafila 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 sildenafila, resultando em concentrações plasmáticas aproximadamente 90% maiores de sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila (50 mg) não foi alterada. Em voluntários com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min), o *clearance* da sildenafila se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (100%) e da $C_{máx}$ (88%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência renal (vide **Posologia**). Além disso, os valores da AUC e $C_{máx}$ 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 sildenafila se mostrou reduzido, resultando em um aumento da AUC (85%) e da $C_{máx}$ (47%), quando comparado com indivíduos de idade semelhante, sem insuficiência hepática (vide **Posologia**). A farmacocinética da sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila. A sildenafila 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/m^2. A sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila em voluntários sadios.

INDICAÇÕES
O 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.

CONTRAINDICAÇÕES
O uso do ESCITAN está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer componente da fórmula. Foi demonstrado que ESCITAN 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**).

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 sildenafila 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 deste medicamento sem atividade sexual. Relatou-se que outros ocorreram horas ou dias após o uso de citrato de sildenafila e atividade sexual. Não é possível determinar se esses eventos estão relacionados diretamente ao uso deste medicamento, à atividade sexual, a pacientes com doença cardiovascular de base, à combinação desses fatores ou outros fatores.
Nos estudos clínicos, foi demonstrado que a sildenafila tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que resultam em uma diminuição transitória na pressão sanguínea (vide **Estudos Clínicos**). Este resultado traz pouca ou nenhuma consequência para a maioria dos pacientes.
Entretanto, antes da sildenafila 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), 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 sildenafila.

000205888

0240

A maioria destes pacientes apresentavam fatores de risco como baixa taxa de disco óptico ("crowded disc"), idade superior a 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo. O médico deve discutir com o paciente o aumento do risco da NAION em indivíduos que já a apresentaram anteriormente.
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 PDE5, incluindo a sildenafila. A maioria destes pacientes apresentava fatores de risco para este evento.
Não foi identificada relação causal entre o uso de inibidores de PDE5 e NAION e de inibidores de PDE5 e hipoacusia.
Em caso de diminuição ou perda repentina da audição e/ou visão, os pacientes devem ser advertidos a interromper imediatamente o uso de ESCITAN e a consultarem o médico.
Recomenda-se cautela na administração concomitante de sildenafila em pacientes recebendo α-bloqueadores, pois a coadministração pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide **Interação Medicamentosa**). 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 sildenafila. Deve-se considerar a menor dose de sildenafila para iniciar a terapia (vide **Posologia**). 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 deste medicamento a pacientes com retinite pigmentosa. Portanto, ESCITAN deve ser administrado com precaução a esses pacientes.
Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que a sildenafila potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio (um doador de óxido nítrico). Não existem informações relativas à segurança da administração de citrato de sildenafila a pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa. Por esse motivo, ESCITAN 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 predispô-los ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).
A segurança e a eficácia das associações de citrato de sildenafila com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Portanto, o uso dessas associações não é recomendado.
Uso durante a Gravidez e Lactação: o 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 sildenafila durante a organogênese. Estas doses representam, respectivamente, cerca de 20 a 40 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) na base de mg/m^2, em um indivíduo de 50 kg.
Não existem estudos adequados e bem controlados da sildenafila em mulheres grávidas e lactantes.
Uso em Crianças: o ESCITAN não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).
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 citrato de sildenafila sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre o ESCITAN

- Estudos *in vitro:* o metabolismo da sildenafila 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 sildenafila e os indutores podem aumentá-lo.
- Estudos *in vivo:* os dados farmacocinéticos populacionais de pacientes em estudos clínicos indicaram uma diminuição do *clearance* da sildenafila 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 sildenafila, quando coadministrada com citrato de sildenafila 50 mg a voluntários sadios.
Quando uma dose única de 100 mg de citrato de sildenafila 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 sildenafila (AUC). Além disso, a coadministração de sildenafila (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 AUC da sildenafila. A sildenafila não afetou a farmacocinética do saquinavir (vide **Posologia**). Espera-se que inibidores mais potentes do CYP3A4 tais como o cetoconazol e o itraconazol apresentem efeitos maiores.
A coadministração de sildenafila (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 AUC plasmática da sildenafila. Após 24 horas, os níveis de sildenafila no plasma ainda eram de aproximadamente 200 ng/mL, comparados a aproximadamente 5 ng/mL quando a sildenafila foi administrada sozinha. Este dado é consistente com os efeitos marcantes do ritonavir em um espectro variado de substratos do citocromo P450. A sildenafila não apresentou qualquer efeito sobre a farmacocinética do ritonavir (vide **Posologia**).
Quando doses de sildenafila foram administradas, conforme recomendação, em pacientes recebendo inibidores potentes do citocromo CYP3A4, a concentração plasmática máxima de sildenafila 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 sildenafila.
Os dados farmacocinéticos dos pacientes incluídos em estudos clínicos não demonstraram qualquer efeito da medicação concomitante sobre a farmacocinética da sildenafila, 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 AUC do metabólito ativo, N-desmetil sildenafila, 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 AUC, $C_{máx}$, $T_{máx}$, constante da taxa de eliminação ou na meia-vida da sildenafila ou de seu principal metabólito circulante.

Efeitos do ESCITAN sobre outros medicamentos

- Estudos *in vitro:* a sildenafila é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC50 > 150 μM). Uma vez que o pico de concentração plasmática da sildenafila é de aproximadamente 1 μM após as doses recomendadas, é improvável que a sildenafila altere o *clearance* dos substratos dessas isoenzimas.
- Estudos *in vivo:* foi demonstrado que a sildenafila 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 ESCITAN, é contraindicado (vide **Contraindicações**).

Em 3 estudos específicos de interação fármaco-fármaco, o α-bloqueador doxazosina (4 mg e 8 mg) e a sildenafila (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 sildenafila 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 sildenafila a pacientes em tratamento com α-bloqueadores pode levar à hipotensão sintomática em alguns indivíduos suscetíveis (vide **Posologia** e **Advertências e Precauções**).
Não foi demonstrada interação significativa quando a sildenafila (50 mg) foi coadministrada com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), sendo que ambas são metabolizadas pelo citocromo CYP2C9.
A sildenafila (100 mg) não afetou a farmacocinética do estado de equilíbrio dos inibidores da protease HIV, saquinavir e ritonavir, ambos substratos do citocromo CYP3A4.
A sildenafila (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 sildenafila 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 sildenafila, na presença e ausência de medicação anti-hipertensiva.

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: muito comuns (≥ 1/10) e comuns (≥ 1/100 e < 1/10).
Sistema Nervoso: *Muito Comuns:* cefaleia (sildenafila: 10,8% *vs* placebo: 2,8%). *Comuns:* tontura (sildenafila: 2,9% *vs* placebo: 1,0%).
Distúrbio Vascular: *Muito Comuns:* vasodilatação (rubor) (sildenafila: 10,9% *vs* placebo: 1,4%).
Distúrbio Ocular: *Comuns:* visão anormal (visão turva, sensibilidade aumentada à luz) (sildenafila: 2,5% *vs* placebo: 0,4%) e cromatopsia (leve e transitória, predominantemente distorção de cores) (sildenafila: 1,1% *vs* placebo: 0,03%).
Distúrbio Cardíaco: *Comuns:* palpitação (sildenafila: 1,0% *vs* placebo: 0,2%).
Distúrbio Respiratório, Torácico e Mediastinal: *Comuns:* rinite (congestão nasal) (sildenafila: 2,1% *vs* placebo: 0,3%).
Distúrbio Gastrintestinal: *Comuns:* dispepsia (sildenafila: 3,0% *vs* placebo: 0,4%).
Nas doses acima da variação de dose recomendada, eventos adversos foram semelhantes àqueles detalhados anteriormente, 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 sildenafila, 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 sildenafila 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 sildenafila. E a taxa de incidência de mortalidade cardiovascular foi de 0,3 por 100 pessoas-ano, para homens recebendo tanto placebo quanto sildenafila.
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
- *Gastrintestinal:* vômito
- *Ocular:* dor ocular, olhos vermelhos
- *Sistema Reprodutivo e Mama:* ereção prolongada e/ou priapismo

POSOLOGIA

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 sildenafila 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 sildenafila 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 sildenafila e ritonavir (vide **Interações Medicamentosas**), recomenda-se não exceder a dose única máxima de 25 mg de sildenafila 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 sildenafila. Além disso, deve se considerar a menor dose de sildenafila para iniciar a terapia (vide **Advertências e Precauções** e **Interações Medicamentosas**). Foi demonstrado que citrato de sildenafila 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: o ESCITAN não é indicado para o uso em crianças (< 18 anos).
Uso em Idosos: o ajuste de dose não é necessário para pacientes idosos.

SUPERDOSAGEM

Em estudos realizados com voluntários sadios 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 sildenafila 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 sildenafila.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
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

S.I.M.
Serviço de Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br