

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Beapy 25 mg comprimido revestido por película
Beapy 50 mg comprimido revestido por película
Beapy 100 mg comprimido revestido por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Beapy 25 mg contém 35,5 mg de sildenafil, sob a forma de citrato.
Cada comprimido de Beapy 50 mg contém 71 mg de sildenafil, sob a forma de citrato.
Cada comprimido de Beapy 100 mg contém 142 mg de sildenafil, sob a forma de citrato.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de 25 mg são azuis, alongados e com impressão “25”.
Os comprimidos de 50 mg são azuis, alongados e com impressão “50”.
Os comprimidos de 100 mg são azuis, alongados e com impressão “100”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de homens com disfunção eréctil, definida como a incapacidade para obter ou manter uma erecção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Para que Beapy seja eficaz é necessário que haja estimulação sexual.

4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

Utilização em adultos:

A dose recomendada é de 50 mg administrada aproximadamente uma hora antes da actividade sexual. Com base na eficácia e tolerância, 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 Beapy ser administrado com alimentos, o início da actividade pode ser atrasado em comparação com o estado de jejum

(ver secção 5.2).

Utilização em idosos:

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos.

Utilização em doentes com 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 tolerância, a dose pode ser aumentada para 50 mg e 100 mg.

Utilização em doentes com insuficiência hepática:

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

Utilização em crianças e adolescentes:

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

Utilização em doentes a usar outros medicamentos:

Com excepção do ritonavir, para o qual não é aconselhada a co-administração 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 objectivo de diminuir o potencial desenvolvimento de hipotensão postural, os doentes deverão estar sob terapêutica estável com bloqueadores alfa antes de iniciarem o 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

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, contra-indicada a sua co-administração com dadores de óxido nítrico (tal como o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos.

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil, incluindo o sildenafil, não devem ser utilizados em homens para os quais a actividade sexual esteja desaconselhada (e.g. indivíduos com doenças cardiovasculares graves tais como angina instável ou insuficiência cardíaca grave).

Beapy está contra-indicado em doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia óptica 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 contra-indicada 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 eréctil e determinação das potenciais causas subjacentes.

Antes de iniciar qualquer tratamento para a disfunção eréctil, o médico deve considerar a situação cardiovascular dos seus doentes, na medida em que existe um risco cardíaco associado à actividade 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 actividade sexual, poderão afectar adversamente os seus doentes com certas condições subjacentes. Os doentes com sensibilidade aumentada para os vasodilatadores incluem aqueles com obstrução ao fluxo ventricular esquerdo (e.g., 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.

Beapy 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 factores 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 Beapy sem actividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam directamente com estes, ou outros factores.

Os agentes para tratamento da disfunção eréctil, 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).

A segurança e a eficácia das associações de sildenafil com outros tratamentos para a disfunção erétil não têm sido estudadas. Assim, não é recomendada a utilização destas associações.

Têm sido notificados defeitos visuais e casos de neuropatia óptica isquémica anterior não arterítica relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, deve parar de tomar Beapy e consultar imediatamente um médico (ver secção 4.3).

Não é aconselhada a co-administração de sildenafil e ritonavir (ver secção 4.5).

Aconselha-se precaução na associação de sildenafil a doentes sob terapêutica com bloqueadores alfa, uma vez que a administração concomitante destes dois fármacos poderá causar hipotensão sintomática em alguns indivíduos que sejam susceptíveis (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.

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 activa. Por este motivo, sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do risco-benefício.

Beapy não está indicado para utilização em mulheres.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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.

Estudos in vivo:

A análise farmacocinética da população dos ensaios clínicos mostrou uma redução da depuração do sildenafil quando co-administrado 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 co-administração 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 Cmax 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 co-administração 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 co-administração 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 Cmax 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 específico 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 três dias) na AUC, Cmax, tmax, na constante da taxa de eliminação, ou na semi-vida 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 co-administrada 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 afectaram a biodisponibilidade do sildenafil.

Apesar de não se terem realizado estudos específicos de interacção para todos os medicamentos, a análise farmacocinética populacional não evidenciou qualquer efeito

sobre a farmacocinética do sildenafil em resultado da medicação concomitante com inibidores da CYP2C9 (tais como tolbutamida, varfarina, fenitoína), inibidores da CYP2D6 (tais como os inibidores selectivos da recaptação 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).

O nicorandil é um composto híbrido actuando como um activador dos canais de cálcio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interacções graves 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 Beapy altere a depuração dos substractos destas isoenzimas.

Não existem dados relativos à interacção 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 co-administração concomitante de sildenafil com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contra-indicada (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 susceptíveis (ver secções 4.2 e 4.4). 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 interacção 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, respectivamente. 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 co-administrado 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 antihipertensores (vasodilatadores de acção central), bloqueadores neuronais adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos receptores 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 interacção específica, em que o sildenafil (100 mg) foi co-administrado 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.

4.6 Gravidez e aleitamento

Beapy não está indicado para utilização pela mulher.

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

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 efectuados com o sildenafil, os doentes devem ter conhecimento de como reagem ao Beapy antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança de Beapy é baseado nos 8691 doentes que receberam os regimes terapêuticos recomendados em 67 estudos clínicos controlados com placebo. As reacções adversas mais frequentemente notificadas nos estudos clínicos, entre os doentes tratados com sildenafil forma cefaleias, rubor, dispepsia, distúrbios visuais, congestão nasal, tonturas e alteração visual da cor.

Foram recolhidas reacções adversas da vigilância pós-comercialização abrangendo um período estimado superior a 9 anos. Pelo facto de não serem notificadas todas as reacções adversas ao Titular de Autorização de Introdução no Mercado e não serem incluídas na base de dados de segurança, as frequências destas reacções não podem ser determinadas com segurança.

Na tabela abaixo mencionada estão listadas todas as reacções 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 $< 1/1000$).

Adicionalmente, a frequência das reacções adversas clinicamente relevantes, notificadas na experiência de pós-comercialização é incluída como desconhecida.

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

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

Classes de sistemas de órgãos MeDRA	Reacção adversa
Doenças do sangue e do sistema imunitário	
Raras	Reacções de hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleias
Frequentes	Tonturas
Pouco frequentes	Sonolência, hipoestesia
Raras	Acidente vascular cerebral, síncope
Desconhecidas	Acidente isquémico transitório, convulsões e recorrência de convulsões
Afecções oculares	
Frequentes	Visão alterada, alteração visual da cor
Pouco frequentes	Afecção da conjuntiva, afecção ocular, afecção na lacrimação, outras afecções oculares
Desconhecidas	Neuropatia óptica isquémica anterior

	não arterítica (NAION), oclusão vascular da retina, defeitos do campo visual
Vasculopatias	
Muito frequentes	Rubor
Raras	Hipertensão, hipotensão
Cardiopatias	
Pouco frequentes	Palpitações, taquicardia
Raras	Enfarte do miocárdio, fibrilhação auricular
Desconhecidas	Arritmia ventricular, angina instável, morte súbita cardíaca
Doenças respiratórias, torácicas e do Mediastino	
Frequentes	Congestão nasal
Raras	Epistaxe
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Dispepsia
Pouco frequentes	Vômitos, náuseas, boca seca
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Pouco frequentes	Erupção cutânea
Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes	Mialgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Desconhecidas	Priapismo, erecção prolongada
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes	Dor no peito, fadiga
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes	Aumento da frequência cardíaca

* afecções do ouvido: surdez súbita. Foram notificados um número reduzido de casos, pós-comercialização e de ensaios clínicos, de diminuição ou perda súbita da audição associada à utilização de inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil.

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários, utilizando doses únicas até 800 mg, as reacções 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 reacções adversas (cefaleias, rubores, tonturas, dispepsia, congestão nasal, perturbações da visão).

Em casos de sobredosagem deverão ser adoptadas 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: Fármacos utilizados na disfunção erétil.
Código ATC: G04B E03.

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 erecção do pénis envolve a libertação de óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual. O óxido nítrico activa 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 selectivo 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 acção periférico na erecção. O sildenafil não exerce efeito relaxante directo sobre os corpos cavernosos isolados, mas aumenta acentuadamente o efeito relaxante do NO sobre estes tecidos. Quando é activada 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.

Estudos in vitro demonstraram que o sildenafil é selectivo para a PDE5, que está envolvida no processo de erecção. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre outras fosfodiesterases conhecidas. Existe uma selectividade 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 selectividade 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 selectividade para a PDE5 superior em mais de 4000 vezes à observada para a PDE3, a fosfodiesterase isomórfica específica do AMPc envolvida no controlo da contractilidade cardíaca.

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

Num estudo de pletismografia do p nis (RigiScan) com doentes em jejum, o tempo médio para início da ac o naqueles que obtiveram erec es com 60% de rigidez (suficiente para rela es sexuais) com sildenafil, foi de 25 minutos (intervalo de 12-37 minutos). Num estudo “RigiScan” separado, o sildenafil foi ainda capaz de produzir uma erec o em resposta a estimula o sexual, 4-5 horas após administra o da dose.

O sildenafil provoca diminui es 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 administra o oral de uma dose de 100 mg de sildenafil, foi de 8,4 mmHg. A altera o correspondente na pressão arterial diastólica em supino foi de 5,5 mmHg. Estas diminui es 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 administra o 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 m dias em repouso tiveram um decréscimo de 7% e de 6% respectivamente, 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.

Num ensaio, de dupla ocultaa o, controlado por placebo, em que participaram 144 doentes com disfun o erétil e com angina cr nica estável, que tomavam regularmente a sua medica o antianginosa (exceptuando nitratos) e que foram submetidos a exercício físico até ao aparecimento de angina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes no tempo até ao início da angina limitante, comparativamente ao placebo.

Em alguns doentes, foram detectadas altera es ligeiras e transitórias na distin o das cores (azul/verde), utilizando o teste de colora o de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administra o de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administra o. O mecanismo aceite para esta altera o na distin o das cores está relacionado com a inibi o da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdu o 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 degenera o macular relacionada com a idade comprovada precocemente (n=9), o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não causar altera es significativas nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, grelha de Amsler, discrimina o das cores numa simula o de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e fotostress).

Não se verificou qualquer efeito sobre a mobilidade ou morfologia dos espermatozóides após a administração de doses únicas de 100 mg de sildenafil, por via oral, a voluntários saudáveis.

Outras informações relativas aos estudos 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 erecção 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 termo.

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.

Metabolismo:

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microssomais 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 selectividade 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 semi-vida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação:

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h com uma semi-vida 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 activo 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%, respectivamente, 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 % respectivamente, 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 79 % e 200 %, respectivamente.

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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Di-hidrogenofosfato de cálcio
Celulose microcristalina
Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra
Croscarmelose sódica

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 6000
Talco
Indigotina (E 132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/Alu.

Embalagens com 4, 8 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as embalagens.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Well Pharma, S.A.

Rua Dr. Eduardo Santos Silva, nº444 – 1º

4200-284 Porto

Telf.: +351. 22 5420870

Fax: +351. 22 5419014

info@Wellpharma.eu

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº ##### - embalagem de 4 comprimidos (25 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 8 comprimidos (25 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 12 comprimidos (25 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 4 comprimidos (50 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 8 comprimidos (50 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 12 comprimidos (50 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 4 comprimidos (100 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 8 comprimidos (100 mg)

Registo nº ##### - embalagem de 12 comprimidos (100 mg)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO