

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de sildenafil (sob a forma de citrato).

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido também contém 0,7 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, brancos, redondos, biconvexos, marcados com “PFIZER” numa face e com “RVT 20” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com idade compreendida entre 1 e 17 anos com hipertensão arterial pulmonar. Tem sido demonstrada a eficácia em termos de melhoria da capacidade de exercício ou hemodinâmica pulmonar na hipertensão pulmonar primária e hipertensão pulmonar associada com doença cardíaca congénita (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Caso exista deterioração da situação clínica do doente durante o tratamento com Revatio, deverão considerar-se outras alternativas terapêuticas.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 20 mg, três vezes ao dia (TID). Os médicos devem aconselhar os doentes que se esqueçam de tomar Revatio, de tomar uma dose logo que possível e que depois continuem com a dose normal. Os doentes não devem tomar uma dose dupla para compensar a dose esquecida.

População pediátrica (de 1 ano a 17 anos)

Para doentes pediátricos com idades entre 1 e 17 anos de idade, a dose recomendada para doentes \leq 20 kg é de 10 mg, três vezes ao dia e para doentes $>$ 20 kg é de 20 mg três vezes ao dia. Doses mais elevadas que as recomendadas não devem ser utilizadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.4 e 5.1). Os comprimidos de 20 mg não devem ser utilizados nos casos que se deve administrar 10 mg, três vezes ao dia, em doentes jovens. Estão disponíveis outras formas

farmacêuticas para administração a doentes ≤ 20 kg e doentes mais jovens que não consigam engolir comprimidos.

Doentes a tomar outros medicamentos

Em geral, qualquer ajuste na dose só deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Uma redução de dose para 20 mg duas vezes ao dia deve ser considerada quando o sildenafil é administrado concomitantemente a doentes que já recebem inibidores do CYP3A4, como a eritromicina e o saquinavir. É recomendada uma redução de dose para 20 mg uma vez ao dia, no caso da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 mais potentes, como a claritromicina, a telitromicina e a nefazodona. Para a utilização de sildenafil com os inibidores mais potentes do CYP3A4, ver secção 4.3. Podem ser necessários ajustes de dose de sildenafil quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. A eficácia clínica em doentes idosos, aferida através de uma caminhada de 6 minutos de duração, poderá ser inferior.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Afeção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática (classes A e B de Child-Pugh). Deverá considerar-se uma redução da dose para 20 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Revatio está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica (crianças com idade inferior a 1 ano e recém-nascidos)

Fora das suas indicações autorizadas, o sildenafil não deve ser utilizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma vez que os riscos ultrapassam os benefícios (ver secção 5.1). A segurança e eficácia de Revatio, noutras condições, em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Interrupção do tratamento

Os poucos dados existentes sugerem que a interrupção abrupta do tratamento com Revatio não está associada a um agravamento consequente da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, para evitar uma possível deterioração clínica súbita durante a interrupção do tratamento, deverá considerar-se uma redução gradual da dose. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa durante o período de desmame.

Modo de administração

Revatio destina-se apenas para via oral. Os comprimidos devem ser tomados com intervalos de cerca de 6-8 horas, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

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

Coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como, o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos, devido ao efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 5.1).

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

Administração concomitante dos inibidores mais potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol e ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nas seguintes populações de doentes, razão pela qual a sua utilização é contraindicada:

Afeção hepática grave,

História recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio,

Hipotensão grave no início do tratamento (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia de Revatio não foi estabelecida em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave (classe funcional IV). Em situações de deterioração da situação clínica, deverão considerar-se as terapêuticas recomendadas no estágio grave da doença (por exemplo, epoprostenol) (ver secção 4.2). A relação benefício-risco da utilização de sildenafil em doentes avaliados na classe funcional I da hipertensão arterial pulmonar da OMS, não foi estabelecida.

Foram realizados estudos com sildenafil em formas de hipertensão arterial pulmonar relacionadas com HAP primária (idiopática), HAP associada a doença do tecido conjuntivo ou HAP relacionada com cardiopatias congénitas (ver secção 5.1). Não se recomenda a utilização de sildenafil em outras formas de HAP.

No estudo de extensão pediátrico de longo prazo observou-se um aumento de mortes em doentes aos quais foram administradas doses mais elevadas que as doses recomendadas. Deste modo, não deverão ser utilizadas doses mais elevadas que as recomendadas em doentes pediátricos com HAP (ver também secções 4.2 e 5.1).

Retinite pigmentosa

A segurança do sildenafil não foi estudada em doentes com doença hereditária conhecida de perturbações degenerativas da retina, tais como *retinite pigmentosa* (uma minoria destes doentes têm perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina). Por esta razão, não se recomenda a utilização de sildenafil nestes doentes.

Ação vasodilatadora

Aquando da prescrição de sildenafil, o médico deverá avaliar cuidadosamente se determinadas condições do doente podem ser afetadas pelo efeito vasodilatador ligeiro a moderado do sildenafil, como por exemplo, no caso de doentes com hipotensão, depleção de fluídos, obstrução grave do fluxo ventricular esquerdo ou com disfunções autonómicas (ver secção 4.4).

Fatores de risco cardiovasculares

No período de pós-comercialização de sildenafil no tratamento da disfunção erétil masculina, foram reportados os seguintes acontecimentos cardiovasculares graves em associação temporal com a administração de sildenafil: enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existent. 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 com outros fatores.

Priapismo

O sildenafil deve ser utilizado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pênis (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).

Na experiência de pós-comercialização com sildenafil têm sido notificados casos de ereção prolongada e priapismo. No caso da ereção persistir por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente (ver secção 4.8).

Crises vaso-oclusivas em doentes com anemia drepanocitária

O sildenafil não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar secundária a anemia drepanocitária. Num estudo clínico acontecimentos de crises vaso-oclusivas que necessitaram de hospitalização foram notificados com maior frequência em doentes a tomar Revatio do que em doentes a tomar placebo, conduzindo à terminação prematura deste estudo.

Acontecimentos visuais

Têm sido notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. Foram notificados, espontaneamente e num estudo observacional relacionado com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5, casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (ver secção 4.8). No caso de algum defeito visual inesperado, deve parar o tratamento imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (ver secção 4.3).

Bloqueadores alfa

É aconselhada precaução quando sildenafil é administrado em doentes que se encontrem a tomar bloqueadores alfa, uma vez que a administração concomitante de sildenafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.5). Por forma a minimizar o potencial para desenvolver hipotensão postural, os doentes devem estar hemodinamicamente estáveis com a terapêutica com bloqueadores alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. O médico deve aconselhar o doente acerca do que deve fazer no caso de ocorrência de sintomas de hipotensão postural.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio *in vitro*. Não existe informação de segurança sobre a administração de sildenafil a doentes com disfunções hemorrágicas ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, o sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do benefício/risco.

Antagonistas da vitamina K

Poderá existir um aumento do risco de hemorragias em doentes com hipertensão arterial pulmonar, quando a terapêutica com sildenafil é instituída a doentes que iniciaram previamente tratamento com um antagonista da vitamina K, especialmente no caso de doentes com hipertensão arterial pulmonar devido a doença do tecido conjuntivo.

Doença veno-oclusiva

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a doença pulmonar veno-oclusiva. Contudo, foram relatados casos de edema pulmonar potencialmente fatais, associados à administração de vasodilatadores (principalmente, prostaciclina) nestes doentes. Assim, na ocorrência de sinais de edema pulmonar quando o sildenafil é administrado a doentes com doença arterial pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existir doença veno-oclusiva associada a esta patologia.

Intolerância à galactose

O revestimento dos comprimidos de Revatio contém lactose mono-hidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

Utilização de sildenafil com bosentano

A eficácia do sildenafil em doentes em tratamento com bosentano não foi conclusivamente demonstrada (ver secções 4.5 e 5.1).

Utilização concomitante com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, incluindo o Viagra, não foram estudadas em doentes com HAP e a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

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 isoformas 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor) do citocromo P450 (CYP). Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a depuração do sildenafil, e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil. Para recomendações de dose ver secções 4.2 e 4.3.

Estudos in vivo

A administração concomitante de sildenafil oral e epoprostenol intravenoso tem sido avaliada (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do sildenafil quando administrado concomitantemente com outros tratamentos para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, ambrisentano, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Portanto, é recomendada precaução no caso de administração concomitante.

A eficácia e segurança de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, não foram estudadas em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.4).

A análise dos dados de farmacocinética da população dos ensaios clínicos na hipertensão arterial pulmonar mostrou uma redução na depuração de sildenafil e/ou um aumento na biodisponibilidade oral quando administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 e com a combinação de substratos do CYP3A4 e bloqueadores beta. Estes foram os únicos fatores com um impacto estatisticamente significativo na farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar. A exposição ao sildenafil em doentes sob terapêutica com substratos do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 associados a bloqueadores beta, foi 43% e 66% mais elevada, respetivamente, comparativamente aos doentes que não estavam sob terapêutica com fármacos destas classes. A exposição a uma dose de 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia, foi 5 vezes mais elevada em comparação com a exposição a uma dose de 20 mg, três vezes ao dia. Este intervalo de concentração cobre o aumento da exposição ao sildenafil, observado em estudos de interação especificamente desenhados, realizados com inibidores do CYP3A4 (exceto com os inibidores mais potentes do CYP3A4, por ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir).

Os indutores do CYP3A4 parecem exercer um impacto substancial sobre a farmacocinética do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, o qual foi confirmado no estudo de interação in vivo com o indutor do CYP3A4, bosentano.

A administração concomitante de 125 mg de bosentano (um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) duas vezes ao dia, com 80 mg de sildenafil três vezes ao dia (no estado

estacionário) durante 6 dias em voluntários saudáveis resultou numa redução de 63% na AUC do sildenafil. Uma análise farmacocinética populacional dos dados de sildenafil, em doentes adultos com HAP em ensaios clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil oral 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionado a uma dose estável de bosentano (62,5 mg – 125 mg, duas vezes ao dia), indicou uma diminuição da exposição ao sildenafil com coadministração de bosentano, semelhante à observada em voluntários saudáveis (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A eficácia do sildenafil deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob terapêutica concomitante com indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e rifampicina.

A coadministração de ritonavir, um inibidor das proteases do VIH que é um inibidor muito potente do citocromo P450, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia), com sildenafil (100 mg em toma única) resultou num aumento de 300% (4 vezes) na C_{max} do sildenafil e num aumento de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática do sildenafil. Às 24 horas, os níveis plasmáticos do sildenafil ainda se aproximavam dos 200 ng/ml, comparados com cerca de 5 ng/ml quando se administrou sildenafil isoladamente. Esta observação é consistente com os acentuados efeitos do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a administração concomitante de sildenafil e ritonavir está contraindicada em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

A coadministração de saquinavir, inibidor das proteases do VIH e inibidor do 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. Para recomendações de dose ver secção 4.2.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Para recomendações de dose ver secção 4.2. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante três dias) na AUC, C_{max} , t_{max} , constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil ou do seu principal metabolito circulante. Não é necessário ajuste de dose. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico do CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil (50 mg) em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose.

É expectável que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, tenham efeitos semelhantes aos observados com o ritonavir (ver secção 4.3). Espera-se que inibidores do CYP3A4 como a claritromicina, telitromicina e nefazodona tenham um efeito cuja magnitude se situe entre o efeito do ritonavir e o efeito dos inibidores do CYP3A4 como o saquinavir/eritromicina, assumindo-se um aumento de 7 vezes da exposição sistémica. Assim, recomendam-se ajustes de dose quando se administram concomitantemente inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

A análise dos dados de farmacocinética da população de doentes com hipertensão arterial pulmonar sugere que a administração concomitante de bloqueadores beta com substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento adicional da exposição ao sildenafil, comparativamente com a administração isolada de substratos do CYP3A4.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do CYP3A4 do metabolismo da parede intestinal e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil. Não é necessário ajuste de dose mas não se recomenda a utilização concomitante de sildenafil e sumo de toranja.

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

A coadministração de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel) não afetou a farmacocinética do sildenafil.

O nicorandilo é um composto híbrido atuando como um ativador dos canais de potássio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o sildenafil (ver secção 4.3).

Efeitos do sildenafil sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

O sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$).

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

Estudos in vivo

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

O sildenafil não apresentou efeitos significativos sobre a exposição plasmática à atorvastatina (a AUC aumentou 11%), sugerindo que o sildenafil não tem um efeito clinicamente relevante sobre o CYP3A4.

Não se observaram interações entre o sildenafil (100 mg em toma única) e o acenocumarol.

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.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o sildenafil no estado estacionário (80 mg, três vezes ao dia) originou aumentos de 50% na AUC do bosentano (125 mg, duas vezes ao dia). Uma análise farmacocinética populacional dos dados de um estudo de doentes adultos com HAP em tratamentobase com bosentano (62,5 mg - 125 mg, duas vezes ao dia) indicou um aumento (20% (IC95%: 9,8 – 30,8)) da AUC do bosentano, quando administrado concomitantemente com sildenafil no estado estacionário (20 mg, três vezes ao dia), de menor dimensão do que o observado em voluntários saudáveis quando administrado concomitantemente com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (ver secções 4.2 e 5.1).

Num estudo de interação específica, em que o sildenafil (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional da 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.

Em três estudos de interação específica entre fármacos, a doxazosina (4 mg e 8 mg), um bloqueador alfa, e o sildenafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg), foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP), estabilizados com a terapêutica de doxazosina. Nestes estudos, foi observada uma redução adicional média na pressão arterial sistólica e diastólica, em supino, de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respetivamente, e uma redução adicional média na pressão arterial, em pé, de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil e a doxazosina foram administrados simultaneamente a doentes estabilizados com a terapêutica de doxazosina, ocorreram relatos pouco frequentes de doentes que sofreram hipotensão postural sintomática. Estes

relatos incluíram tonturas e aturdimiento, mas não síncope. A administração concomitante de sildenafil a doentes em tratamento com bloqueadores alfa pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.4).

O sildenafil (100 mg em toma única) não afetou a farmacocinética de estado estacionário do inibidor da protease do VIH, saquinavir, um substrato/inibidor do CYP3A4.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/GMPc (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, pelo que a sua administração 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 o sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

O sildenafil não teve um impacto clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil e contraceção em homens e mulheres

Devido à falta de dados sobre os efeitos de Revatio em mulheres grávidas, não se recomenda a utilização de Revatio em mulheres em idade fértil a menos que utilizem métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não existem dados da utilização de sildenafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais revelaram toxicidade relacionada com o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Devido à ausência de dados, o Revatio não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando estritamente necessário.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Os dados de uma mulher a amamentar indicam que o sildenafil e o seu metabolito ativo, o N-desmetilsildenafil, são excretados no leite materno em níveis muito baixos. Não existem dados clínicos disponíveis sobre acontecimentos adversos em lactentes, mas não será de esperar que as quantidades ingeridas causem quaisquer efeitos adversos. Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica da mãe tomar sildenafil e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente a ser amamentado.

Fertilidade

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Revatio tem efeitos moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com sildenafil, os doentes devem ter conhecimento do modo como Revatio os poderá afetar antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No ensaio principal controlado com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, um total de 207 doentes foi aleatorizado e tratado com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de Revatio e 70 doentes foram aleatorizados para o placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com as doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de sildenafil foi de 2,9%, 3,0% e 8,5%, respetivamente, comparativamente a 2,9% do placebo. Dos 277 indivíduos tratados no estudo piloto, 259 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg, três vezes ao dia, (4 vezes a dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia) e após 3 anos 87% dos 183 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Num ensaio controlado com placebo de Revatio como adjuvante do epoprostenol intravenoso na hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 doentes foram tratados com Revatio (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) e epoprostenol, e 131 doentes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com sildenafil/epoprostenol devido a acontecimentos adversos foi de 5,2% em comparação com 10,7% nos doentes tratados com placebo/epoprostenol. As novas reações adversas notificadas e que ocorreram com maior frequência no grupo sildenafil/epoprostenol foram hiperemia ocular, visão desfocada, congestão nasal, suores noturnos, dor lombar e xerostomia. As reações adversas conhecidas cefaleias, rubor, dores nos membros e edema ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com sildenafil/epoprostenol em comparação com os doentes tratados com epoprostenol/placebo. Dos doentes que completaram o estudo inicial, 242 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg TID e após 3 anos 68% dos 133 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Nos dois ensaios controlados com placebo os acontecimentos adversos foram, geralmente, ligeiros a moderados. As reações adversas mais frequentemente notificadas (maior ou igual a 10%) com Revatio, comparativamente com o placebo, consistiram em cefaleias, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Lista tabular das reações adversas

Na tabela abaixo, as reações adversas que ocorreram em > 1% dos doentes tratados com Revatio e que foram mais frequentes (diferença >1%) no estudo piloto e nos dados combinados dos estudos controlados com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, com doses de 20, 40 ou 80 mg TID, estão listadas na tabela em baixo por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As notificações de experiência pós-comercialização estão inseridas em itálico.

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0) | Reação adversa |
|--|--|
| Infeções e infestações | |
| Frequentes | celulite, influenza, bronquite, sinusite, rinite, gastroenterite |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | |
| Frequentes | anemia |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | |
| Frequentes | retenção de fluídos |

| Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0) | Reação adversa |
|--|---|
| Perturbações do foro psiquiátrico Frequentes | insónia, ansiedade |
| Doenças do sistema nervoso Muito frequentes Frequentes | cefaleias enxaqueca, tremor, parestesia, sensação de queimadura, hipoestesia. |
| Afeções oculares Frequentes | hemorragia na retina, compromisso visual, visão desfocada, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, hiperemia ocular |
| Pouco frequentes | redução da acuidade visual, diplopia, sensação anormal no olho |
| Desconhecido | <i>neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA)*, oclusão vascular da retina*, defeito do campo visual</i> |
| Afeções do ouvido e do labirinto Frequentes | vertigens |
| Frequência desconhecida | <i>perda de audição repentina</i> |
| Vasculopatias Muito frequentes Desconhecido | rubor <i>hipotensão</i> |
| Doenças respiratórias, torácicas e do Mediastino Frequentes | epistaxis, rinite, tosse, congestão nasal |
| Doenças gastrointestinais Muito frequentes Frequentes | diarreia, dispepsia gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, distensão abdominal, xerostomia |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes | alopecia, eritema, suores noturnos |
| Frequência desconhecida | <i>erupção cutânea</i> |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos Conjuntivos Muito frequentes Frequentes | dores nas extremidades mialgia, dor lombar |
| Doenças renais e urinárias Pouco frequentes | hematúria |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes | hemorragia do pénis, hematospermia, ginecomastia |
| Frequência desconhecida | <i>priapismo, ereção aumentada</i> |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes | pirexia |

*Estes acontecimentos/reações adversas foram notificados em doentes a tomar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil masculina (MED).

População pediátrica

No estudo de Revatio controlado por placebo em doentes com idades compreendidas entre 1-17 anos com hipertensão arterial pulmonar, um total de 174 doentes foram tratados três vezes ao dia com um esquema de Revatio com doses baixas (10 mg em doentes com > 20 kg; doentes ≤ 20 kg não receberam a dose baixa), doses médias (10 mg em doentes com ≥ 8-20 kg, 20 mg em doentes com ≥

20-45 kg, 40 mg em doentes com > 45 kg) ou doses elevadas (20 mg em doentes com \geq 8-20 kg; 40 mg em doentes com \geq 20-45 kg, 80 mg em doentes > 45 kg), e 60 foram tratados com placebo.

O perfil de reações adversas observadas neste estudo pediátrico foi, na generalidade, consistente com o perfil dos adultos (ver tabela acima). As reações adversas mais comuns (com uma frequência \geq 1%) observadas em doentes a tratados com Revatio (doses combinadas) e com frequência > 1% em relação a pacientes tratados com placebo, foram pirexia, infeção das vias respiratórias superiores (cada 11,5%), vômitos (10,9%), ereção aumentada (incluindo ereções penianas espontâneas em indivíduos do sexo masculino) (9%), náuseas, bronquite (cada 4,6%), faringite (4%), rinorreia (3,4%), pneumonia e rinite (cada 2,9%).

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes em terapêutica ativa com sildenafil continuaram no mesmo esquema de tratamento, enquanto que os doentes que se encontravam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil.

As reações adversas mais frequentes notificadas durante os estudos de curta e longa duração foram, em geral, semelhantes às observadas no estudo de curta duração. As reações adversas notificadas em >10% dos 229 doentes tratados com sildenafil (grupo de dose combinada, incluindo 9 doentes que não continuaram no estudo de longa duração) foram infeção das vias respiratórias superiores (31%), cefaleia (26%), vômitos (22%), bronquite (20%), faringite (18%), pirexia (17%), diarreia (15%), gripe e epistaxe (12% cada). A maioria destas reações adversas foi considerada de gravidade ligeira a moderada.

Foram notificados acontecimentos adversos graves em 94 (41%) dos 229 doentes que receberam sildenafil. Dos 94 doentes notificados com acontecimentos adversos graves 14/55 (25,5%) dos doentes estavam no grupo de dose baixa, 35/74 (47,3%) no grupo de dose média e 45/100 (45%) no grupo de dose elevada. Os acontecimentos adversos graves mais frequentes, que ocorreram com uma frequência \geq 1%, nos doentes com sildenafil (doses combinadas) foram pneumonia (7,4%), insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar (5,2 % cada) infeção das vias respiratórias superiores (3,1%), insuficiência do ventrículo direito, gastroenterite (2,6% cada), síncope, bronquite, broncopneumonia, hipertensão pulmonar arterial (2,2% cada), dor torácica, cárie dentária (1,7% cada), choque cardiogénico, gastroenterite viral, infeção das vias urinárias (1,3% cada).

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram considerados relacionados com o tratamento, enterocolite, convulsão, hipersensibilidade, estridor, hipoxia, surdez neurosensorial e arritmia ventricular.

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 através

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários com doses únicas até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. Com doses únicas de 200 mg, a incidência de reações adversas (cefaleias, rubor, tonturas, dispepsia, congestão nasal e perturbações da visão) foi superior.

Em caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. É improvável que a diálise renal acelere a depuração, visto que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urologia, Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE03

Mecanismo de ação

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), a enzima responsável pela degradação do GMPc. Para além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pénis, a PDE5 existe também na vasculatura pulmonar. O sildenafil, portanto, aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação na circulação sistémica.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Exibe uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Verifica-se uma seletividade 80 vezes superior *versus* a PDE1, e mais de 700 vezes superior frente à PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil tem uma seletividade mais de 4000 vezes superior para a PDE5 do que para a PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições ligeiras e transitórias na pressão arterial sistémica, as quais, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistémica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma descida de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respetivamente. Após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar, observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica aquando da administração da dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia.

Doses orais únicas até 100 mg de sildenafil em voluntários saudáveis não produziram efeitos clinicamente relevantes no ECG. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes no ECG.

Num estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil, em 14 doentes com doença coronária (DC) grave (> 70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária), a pressão arterial sistólica e diastólica média, em repouso, decresceu 7% e 6%, respetivamente, face aos valores basais. A pressão sistólica pulmonar média decresceu 9%. O sildenafil não demonstrou qualquer efeito no débito cardíaco, e não prejudicou o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas.

Em alguns indivíduos foram detetadas diferenças 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 postulado 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 carece de efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num pequeno estudo controlado com placebo em doentes com degeneração macular precoce documentada (n=9), relacionada com a idade, o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não produzir alterações significativas nos testes visuais realizados (acuidade visual, grelha de Amsler, luz simulada de trânsito na distinção das cores, perímetro de Humphrey e *stress* à luz).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 278 doentes com HAP primária, HAP associada a doença do tecido conjuntivo e HAP após reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. Os doentes foram aleatorizados em quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafil a 20 mg, sildenafil a 40 mg ou sildenafil a 80 mg, administrados três vezes ao dia. Dos 278 doentes aleatorizados, 277 receberam, pelo menos, uma dose do fármaco em estudo. A população do estudo era constituída por 68 (25%) homens e 209 (75%) mulheres com uma média etária de 49 anos (intervalo: 18 - 81 anos) e uma distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, entre 100 e 450 metros inclusive (média: 344 metros). A 175 doentes (63%) foi-lhes diagnosticada HAP primária, a 84 doentes (30%) foi-lhes diagnosticada HAP associada a doença do tecido conjuntivo e a 18 doentes (7%) foi-lhes diagnosticada HAP após a reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (107/277, 39%) ou III (160/277, 58%) com distâncias basais médias no teste de marcha de 6 minutos de 378 m e 326 m, respetivamente; poucos doentes pertenciam à classe I (1/277; 0,4%) ou IV (9/277; 3%) no início do estudo. Os doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 45% ou uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 0,2 não foram estudados.

O sildenafil (ou placebo) foi adicionado ao tratamento de base dos doentes, que podia ter incluído uma combinação de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou oxigénio. A utilização de prostaciclina, de análogos da prostaciclina e de antagonistas dos recetores da endotelina não era autorizada como terapêutica adicional, nem o uso de suplementos de arginina. Não foram incluídos no estudo os doentes cujo tratamento prévio com bosentano não fora eficaz.

O parâmetro de eficácia primário residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à Semana 12, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos nos 3 grupos com doses de sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, os aumentos da distância da marcha foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para os grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Não houve uma diferença significativa de efeito entre as várias doses de sildenafil. Para os doentes com um valor basal do teste de marcha de 6 minutos < 325 m, foi observada uma melhoria na eficácia com doses mais elevadas (melhorias de 58 metros, 65 metros e 87 metros, após ponderação ao placebo, para doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente).

Quando analisado segundo as classes funcionais da OMS, observou-se um aumento estatisticamente significativo no teste de marcha de 6 minutos, no grupo de dose 20 mg. Para as classes II e III, foram observados, por comparação ao placebo, aumentos de 49 metros ($p = 0,0007$) e 45 metros ($p = 0,0031$) respetivamente.

A melhoria verificada na distância da marcha foi aparente após 4 semanas de tratamento, tendo o efeito persistido nas Semanas 8 e 12. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com a etiologia da doença (primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo), classe funcional da OMS, género, etnia, localização, média da PAP e IRVP.

Os doentes em todas as doses de sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP), comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com PAPm foram de -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) e -5,1 mmHg ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com RVP foram -178 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0017$) e -320 dine.seg/cm⁵ ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. A percentagem de redução na RVP (11,2%, 12,9% e 23,3%) às 12 semanas de tratamento com 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, de sildenafil, foi proporcionalmente superior à redução da resistência vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9% e 14,4%). O efeito do sildenafil na mortalidade não é conhecido.

Uma percentagem superior de doentes em cada uma das doses de sildenafil (isto é, 28%, 36% e 42% dos indivíduos que receberam doses de sildenafil de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente) apresentou uma melhoria de pelo menos uma classe funcional da OMS à semana 12, comparativamente ao placebo (7%). As respetivas razões de probabilidades foram de 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) e 5,75 ($p<0,0001$).

Dados de sobrevivência a longo prazo em doentes sem tratamento prévio

Os doentes inseridos no estudo principal foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 87% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. No estudo principal, um total de 207 doentes foi tratado com Revatio, tendo sido avaliado o *status* da sobrevivência a longo prazo, por um mínimo de 3 anos. Nesta população, as estimativas Kaplan – Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi 96%, 91% e 82% respetivamente. A sobrevivência em doentes da classe funcional II da OMS o valor basal para 1, 2 ou 3 anos foi 99%, 91% e 84% respetivamente e para doentes da classe funcional III da OMS o valor basal foi 94%, 90% e 81% respetivamente.

Eficácia em doentes adultos com HAP (quando usado em associação com epoprostenol)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 267 doentes que estavam estabilizados com epoprostenol intravenoso. O grupo de doentes com HAP incluiu doentes com HAP primária (212/267, 79%) e doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (55/267, 21%)

A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (68/277, 26%) ou III (175/267, 66%); poucos doentes pertenciam à classe I (3/267, 1%) ou IV (16/267, 6%) no início do estudo; para alguns doentes (5/267, 2%), a classe funcional da OMS era desconhecida. Os doentes foram aleatorizados para placebo ou sildenafil (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) quando usados em associação com epoprostenol intravenoso.

O parâmetro primário de eficácia residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à Semana 16, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos com sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, observou-se um aumento da distância da marcha de 26 metros para o sildenafil (IC 95%: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Nos doentes com a distância basal no teste de marcha ≥ 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 38,4 metros para o sildenafil; em doentes com a distância basal no teste de marcha < 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 2,3 metros para o placebo. Nos doentes com HAP primária observou-se um aumento da distância da marcha de 31,1 metros para o sildenafil em comparação com o aumento de 7,7 metros nos doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A diferença entre os resultados dos diferentes subgrupos de aleatorização poderá ser atribuída ao acaso atendendo à dimensão limitada da amostra.

Os doentes em sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média, comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento traduziram-se em -3,9 mmHg para o sildenafil (IC 95%: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). O tempo

para a deterioração clínica foi um parâmetro de avaliação secundário, definido como o tempo desde a aleatorização à primeira ocorrência de um acontecimento de deterioração clínica (morte, transplante pulmonar, início da terapêutica com bosentano, ou deterioração clínica com necessidade de alteração da terapêutica com epoprostenol). O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP comparativamente com o placebo ($p = 0,0074$). 23 indivíduos apresentaram acontecimentos de deterioração clínica no grupo placebo (17,6%) comparativamente com 8 indivíduos no grupo do sildenafil (6,0%).

Dados de sobrevivência a longo prazo do estudo de base do epoprostenol

Os doentes incluídos no estudo de terapêutica *add-on* do epoprostenol foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 68% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. Foram tratados um total de 134 doentes com Revatio no estudo inicial, e o seu estado de sobrevivência a longo prazo foi avaliado por um período mínimo de 3 anos. Nessa população, as estimativas Kaplan–Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi de 92%, 81% e 74%, respetivamente.

Eficácia e segurança em doentes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentano)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 103 indivíduos com HAP (Classe funcional II e III da OMS) que estavam a ser tratados com bosentano há pelo menos três meses. Os doentes com HAP incluíam os que tinham HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) em combinação com bosentano (62,5-125 mg, duas vezes ao dia). O parâmetro de eficácia primário foi a variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Os resultados indicam que não há uma diferença significativa na variação média em relação aos valores basais do teste de marcha de 6 minutos observada entre o sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) e 14,08 m (IC 95%: -1,78 a 29,95), respetivamente).

Foram observadas diferenças no teste de marcha de 6 minutos entre os doentes com HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. No caso dos indivíduos com HAP primária (67 indivíduos), a variação média em relação aos valores basais foi de 26,39 m (IC 95%: 10,70 a 42,08) e 11,84 m (IC 95%: -8,83 a 32,52) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente. Contudo, no caso dos indivíduos com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (36 indivíduos), a variação média em relação ao valor basal foi de -18,32 m (IC 95%: -65,66 e 29,02) e 17,50 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente.

Em geral, os acontecimentos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentano vs. bosentano administrado isoladamente) e consistentes com o perfil de segurança conhecido do sildenafil quando utilizado em monoterapia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

População pediátrica

Hipertensão arterial pulmonar

Um total de 234 indivíduos com idades entre 1-17 anos foi tratado num estudo de intervalo de dose, com grupo paralelo controlado por placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico. Os indivíduos (38% do sexo masculino e 62% do sexo feminino) tinham peso corporal ≥ 8 kg, e apresentavam hipertensão pulmonar primária (HPP) [33%], ou HPA secundária a cardiopatia congénita [desvio da circulação sistémica para a pulmonar 37%, reparação cirúrgica 30%]. Neste estudo, 63 dos 234 (27%) doentes eram <7 anos de idade (dose baixa de sildenafil = 2; dose média = 17; dose elevada = 28; placebo = 16) e 171 dos 234 (73%) doentes tinham 7 anos de idade ou mais (dose baixa de sildenafil = 40, dose média = 38; dose elevada = 49; placebo = 44). A maioria dos indivíduos era Classe Funcional I (75/234, 32%) ou II (120/234, 51%) da OMS, no início do estudo. Poucos doentes eram Classe III (35/234, 15%) ou IV (1/234, 0,4%); para alguns doentes (3/234, 1,3%), a Classe Funcional da OMS era desconhecida.

Os doentes não tinham recebido terapêutica prévia específica para a HPA e a utilização de

prostaciclina, análogos da prostaciclina e antagonistas dos recetores da endotelina não foi permitida no estudo, assim como suplementos de arginina, nitratos, bloqueadores alfa e inibidores potente CYP450 3A4.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de 16 semanas de tratamento crónico com sildenafil oral em indivíduos pediátricos para melhorar a capacidade de exercício medida pelo Teste de Exercício Cardiopulmonar (TECP) em indivíduos que foram capazes de realizar o teste (n=115). Os parâmetros de avaliação secundária incluíram monitorização hemodinâmica, avaliação de sintomas, classe funcional da OMS, alteração do tratamento de base, e avaliação da qualidade de vida.

Os indivíduos foram alocados a um dos três grupos de tratamento com sildenafil; esquema de Revatio administrado três vezes ao dia em doses baixas (10 mg), doses médias (10-40 mg) ou doses elevadas (20-80 mg), ou placebo. As doses administradas dentro de um grupo eram dependentes do peso corporal (ver secção 4.8). A proporção de indivíduos a tomar medicamentos de suporte no início do estudo (anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos e/ou oxigénio) foi semelhante no grupo de tratamento combinado do sildenafil (47,7%) e no grupo de tratamento com placebo (41,7%).

O parâmetro de avaliação primário foi a alteração percentual corrigida por placebo de VO₂ máximo desde o início do estudo até a semana 16, avaliado por testes TECP nos grupos de dose combinada (Tabela 2). Um total de 106 dos 234 (45%) indivíduos foram elegíveis para o teste TECP, que incluiu crianças ≥ 7 anos de idade e crianças capazes de realizar o teste. Crianças com <7 anos (dose combinada de sildenafil = 47; placebo = 16) foram avaliadas apenas para os parâmetros de avaliação secundários. Os valores do pico de volume médio de oxigénio consumido (VO₂) no início do estudo foram comparáveis entre os grupos de tratamento com sildenafil (17,37-18,03 ml/kg/min), e ligeiramente superiores no grupo de tratamento placebo (20,02 ml/kg/min). Os resultados da análise principal (grupos de dose combinada *versus* placebo) não foram estatisticamente significativos ($p = 0,056$) (ver Tabela 2). A diferença estimada entre a dose média de sildenafil e o placebo foi de 11,33% (IC 95%: 1,72 a 20,94) (ver Tabela 2).

Tabela 2: Alteração Percentual Corrigida por Placebo de VO₂ Máximo Desde o Início do Estudo por Grupo de Tratamento Ativo

| Grupo de tratamento | Diferença estimada | Intervalo de confiança 95% |
|---|-------------------------|----------------------------|
| Grupo | | |
| Dose baixa (n=24) | 3,81 | -6,11, 13,73 |
| Dose média (n=26) | 11,33 | 1,72, 20,94 |
| Dose elevada (n=27) | 7,98 | -1,64, 17,60 |
| Grupos de dose combinada (n=77) | 7,71 ($p = 0,056$) | -0,19, 15,60 |

n=29 para o grupo placebo

Estimativas baseadas na análise ANCOVA com ajustes para as covariáveis pico de VO₂ no início do estudo, etiologia e grupo de peso

Foram observadas melhorias relacionadas com a dose com o índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) e pressão média arterial pulmonar (PmAP). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram reduções na PmAP, comparativamente ao placebo, de 18% (IC 95%: 2% a 32%) e 27% (IC 95%: 14% a 39%), respetivamente, enquanto que o grupo de dose baixa não apresentou diferença significativa em relação ao placebo (diferença de 2%). Os grupos de sildenafil de dose média e dose elevada demonstraram alterações na PmAP desde o início do estudo, comparativamente ao placebo, de -3,5 mmHg (IC 95%: -8,9, 1,9) e -7,3 mmHg (IC 95%: -12,4, -2,1), respetivamente; enquanto que o grupo de dose baixa mostrou pouca diferença em relação ao placebo

(diferença de 1,6 mmHg). Foram observadas melhorias com o índice cardíaco com todos os três grupos de sildenafil superiores às do placebo, 10%, 4% e 15% para os grupos de dose baixa, média e alta, respetivamente.

Foram demonstradas melhorias significativas na classe funcional apenas em indivíduos com doses elevadas de sildenafil, comparativamente ao placebo. O *odds ratio* para os grupos de tratamento de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil, em comparação com o placebo foi de 0,6 (IC 95%: 0,18, 2,01), 2,25 (IC 95%: 0,75, 6,69) e 4,52 (IC 95%: 1,56, 13,10), respetivamente.

Informação da extensão de longa duração

Dos 234 doentes pediátricos tratados no estudo de curta duração, controlado por placebo, 220 doentes entraram no estudo de extensão de longa duração. Os doentes que estavam no grupo placebo no estudo de curta duração, foram redistribuídos aleatoriamente para o tratamento com sildenafil; os doentes com peso corporal ≤ 20 kg entraram para os grupos de doses médias ou elevadas (1:1), enquanto que os doentes com peso > 20 kg entraram para os grupos de doses baixas, médias ou elevadas (1:1:1). Do total de 229 doentes que receberam sildenafil, encontravam-se, respetivamente, 55, 74 e 100 doentes nos grupos de doses baixas, médias e elevadas. Ao longo dos estudos de curta duração e de longa duração a duração global do tratamento, desde a fase inicial de dupla ocultação individual, variou entre 3 e 3129 dias. Na fase do grupo de tratamento com sildenafil, a duração média do tratamento com sildenafil foi de 1696 dias (excluindo os 5 doentes que receberam placebo em dupla ocultação e que não foram tratados no estudo de extensão a longo prazo).

A estimativa de sobrevivência de Kaplan-Meier ao 3º ano, em doentes com > 20 kg no peso no início do estudo, foi de 94%, 93% e 85% nos grupos com dose baixa, dose média e dose elevada, respetivamente; para doentes com ≤ 20 kg de peso no início do estudo, a sobrevivência estimada foi de 94% e 93% para doentes nos grupos de dose média e elevada, respetivamente (ver secções 4.4 e 4.8).

Durante a realização do estudo, foram notificadas 42 mortes no total, tanto em tratamento como notificadas durante o seguimento de sobrevivência. 37 mortes ocorreram antes da decisão do Comité de Avaliação de Dados de baixar a titulação dos doentes para uma dose menor, com base na observação de um desequilíbrio na mortalidade com o aumento das doses de sildenafil. Dessas 37 mortes, o número (%) de mortes foi de 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) e 22/100 (22%) respetivamente, nos grupos de doses baixas, médias e elevadas de sildenafil. Posteriormente, foram notificadas mais 5 mortes. As causas das mortes foram relacionadas com a HAP. Não se devem utilizar doses superiores ao recomendado em doentes pediátricos com HAP (ver secções 4.2 e 4.4).

O pico de VO_2 foi avaliado um ano após o início do estudo controlado com placebo. Entre os doentes tratados com sildenafil capazes de realizar o TECP, 59/114 doentes (52%) não mostraram qualquer deterioração no pico VO_2 desde o início do tratamento com sildenafil. Da mesma forma 191 de 229 doentes (83%) que receberam sildenafil mantiveram ou melhoraram a Classe Funcional da OMS na avaliação realizada ao fim de um ano.

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços, de grupos paralelos, controlado por placebo em 59 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ou insuficiência respiratória hipóxica (IRH) e em risco de HPPRN com um índice de oxigenação (IO) > 15 e < 60 . O para-âmetro de avaliação primário foi avaliar a eficácia e a segurança de sildenafil IV quando adicionado a óxido nítrico inalado (NOi) comparativamente a NOi isolado.

Os parâmetros de avaliação coprimários foram a taxa de falha do tratamento, definido como a necessidade de tratamento adicional direcionado para a HPPRN, necessidade de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) ou morte durante o estudo; e o tempo em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo nos doentes sem falha do tratamento. A diferença entre as taxas

de falha do tratamento não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (27,6% e 20,0% no grupo de NOi + sildenafil IV e no grupo de NOi + placebo, respetivamente). Nos doentes sem falha do tratamento, o tempo médio em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo foi igual, aproximadamente 4,1 dias, para os dois grupos de tratamento.

Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento e acontecimentos adversos graves em 22 (75,9%) e 7 (24,1%) participantes no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV, respetivamente, e em 19 (63,3%) e 2 (6,7%) participantes no grupo de tratamento com NOi + placebo, respetivamente. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento notificados com mais frequência foram hipotensão (8 [27,6%] participantes), hipocaliemia (7 [24,1%] participantes), anemia e síndrome de abstinência medicamentosa (4 [13,8%] participantes cada) e bradicardia (3 [10,3%] participantes) no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV e pneumotórax (4 [13,3%] participantes), anemia, edema, hiperbilirrubinemia, aumento da proteína-C reativa e hipotensão (3 [10,0%] participantes cada) no grupo de tratamento com NOi + placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O sildenafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas em 30 a 120 minutos (mediana de 60 minutos) após uma dose oral, quando em jejum. A biodisponibilidade oral absoluta média é de 41% (entre 25 e 63%). Após a administração oral de doses de sildenafil em três tomas diárias, a AUC e a C_{max} aumentam em proporção com a dose administrada dentro do intervalo de doses de 20-40 mg. Após a administração de doses orais de 80 mg, três vezes ao dia, observaram-se aumentos nos níveis plasmáticos do sildenafil ligeiramente maiores do que os proporcionais às doses administradas. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a biodisponibilidade oral do sildenafil após a administração de 80 mg, três vezes ao dia, foi superior em 43%, em média, (IC 90%: 27%-60%), quando comparado com as doses inferiores.

Quando se administra o sildenafil juntamente com alimentos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no t_{max} e uma diminuição média de 29% na C_{max} . Contudo, a extensão da absorção não é significativamente afetada (redução de 11% na AUC).

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) para o sildenafil é de 105 l, o que é demonstrativo da sua distribuição nos tecidos. Após doses orais de 20 mg em três tomas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113 ng/ml. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais 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 do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração do sildenafil após a administração de 20 mg, três vezes ao dia (traduzindo-se numa contribuição de 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil). Desconhece-se o efeito subsequente na eficácia.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma semivida terminal de 3-5 h. Após administração oral ou 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 (65 ou mais anos de idade), verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas do sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil 90% superiores às observadas em 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 aproximou-se dos 40%.

Compromisso renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina = 30 - 80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não se alterou após a administração de uma dose oral única de 50 mg. Em voluntários com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos médios da AUC e C_{max} de 100% e 88%, respetivamente, em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso renal. Além disso, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil aumentaram em 200% e 79%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave comparativamente aos indivíduos com uma função renal normal.

Afeção hepática

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh, classes A e B), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos da AUC (85%) e C_{max} (47%), em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso hepático. Adicionalmente, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil estiveram significativamente aumentados em 154% e 87%, respetivamente, em doentes com cirrose comparativamente aos indivíduos com uma função hepática normal. A farmacocinética do sildenafil em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado estacionário foram 20-50% mais elevadas, considerando um intervalo de doses de 20-80 mg, três vezes ao dia, em comparação com voluntários saudáveis. Verificou-se uma duplicação da C_{min} comparativamente aos voluntários saudáveis. Ambas as observações sugerem uma redução da depuração e/ou um aumento da biodisponibilidade oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

População pediátrica

A partir da análise do perfil farmacocinético do sildenafil em doentes envolvidos nos ensaios clínicos pediátricos, o peso corporal mostrou ser um bom indicador da exposição do medicamento em crianças. Os valores da concentração plasmática de semivida de sildenafil foram estimados entre 4,2 a 4,4 horas para um intervalo de 10 a 70 kg de peso corporal e não mostraram nenhuma diferença que aparecesse como clinicamente relevante. A C_{max} após uma dose oral única de 20 mg de sildenafil foi estimada em 49, 104 e 165 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A C_{max} após uma dose oral única de 10 mg de sildenafil foi estimada em 24, 53 e 85 ng/ml para doentes com 70, 20 e 10 kg, respetivamente. A T_{max} foi estimada em aproximadamente 1 hora e foi praticamente independente do peso corporal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Nas crias de ratos às quais foram administrados 60 mg/kg de sildenafil no período pré e pós-natal, verificaram-se reduções na dimensão da ninhada, diminuição do peso dos animais no dia 1 e um decréscimo na sobrevivência ao dia 4. Estas observações ocorreram com exposições ao fármaco, cerca de cinquenta vezes superiores às esperadas no ser humano com a dose de 20 mg, três vezes ao dia. Foram observados efeitos em estudos não-clínicos com exposições suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância clínica.

Não houve reações adversas, com possível relevância para a utilização clínica, observadas em animais com níveis de exposição clinicamente relevantes que também não foram observadas em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio (anidro)
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Triacetato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Alumínio com 90 comprimidos.
Tamanho de embalagem de 90 comprimidos acondicionados numa cartonagem.
Embalagem com 90 x 1 comprimidos em blisters unidose perfurados de PVC/Alumínio.

Blisters de PVC/Alumínio com 300 comprimidos.
Tamanho de embalagem de 300 comprimidos acondicionados numa cartonagem.

É possível que não estejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

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

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

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

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2005
Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>