

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sildenafil Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține citrat de sildenafil, echivalent cu sildenafil 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sodiu < 1 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albastră marcate cu „126” pe o față și cu „J” pe cealaltă față, prevăzute cu linie mediană. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sildenafil Gemax Pharma este indicat la bărbații adulți cu disfuncție erectilă, care constă în incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

Pentru ca sildenafil comprimate să fie eficiente, este necesară stimularea sexuală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrare la adulți:

Doza recomandată este de 50 mg administrată la nevoie, cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 100 mg sau poate fi scăzută la 25 mg. Doza maximă recomandată este de 100 mg. Frecvența de administrare a dozelor maxime recomandate este o dată pe zi. Dacă sildenafil comprimate se administrează împreună cu alimentele, debutul efectului se poate realiza mai târziu decât în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

Doza de 25 mg nu poate fi obținută cu Sildenafil Gemax Pharma. Pentru administrarea unei doze de 25 mg, trebuie utilizat un medicament diferit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/minut) se aplică recomandările privind dozele prezentate în secțiunea „Administrare la adulți”.

Deoarece clearance-ul sildenafilului este redus la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), trebuie luată în considerare o doză de 25 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută treptat la 50 mg, până la 100 mg, după cum este necesar.

Insuficiență hepatică

Deoarece clearance-ul sildenafilului este scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu, ciroză), trebuie luată în considerare o doză de 25 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută treptat la 50 mg, până la 100 mg sildenafil, după cum este necesar.

Copii și adolescenți

Sildenafil Gemax Pharma nu este indicat la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

Administrare la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, pentru care administrarea concomitentă a sildenafilului nu este recomandată (vezi pct. 4.4), la pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori ai CYP3A4 (vezi punctul 4.5), trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg.

Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale la pacienții aflați în tratament cu alfa-blocante, pacienții trebuie stabilizați sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a iniția tratamentul cu sildenafil. În plus, trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxidului nitric/guanozin monofosfatului ciclic (GMPc) (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amid) sau cu orice formă de nitrați.

Este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, nu trebuie administrate la bărbații la care activitatea sexuală nu este indicată (de exemplu, la pacienți cu tulburări cardiovasculare severe, cum sunt angina instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Sildenafil este contraindicat la pacienții la care s-a instalat pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice, non-arteritice (NOAIN), indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranța sildenafilului nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți și, de aceea, utilizarea sa este contraindicată în aceste cazuri: insuficiență hepatică severă, hipotensiune arterială (tensiunea arterială < 90/50 mmHg), antecedente personale recente de accident vascular cerebral sau de infarct miocardic, tulburări retiniene degenerative ereditare diagnosticate cum este retinita pigmentară (un număr mic din acești pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de a fi luat în considerare un tratament farmacologic, trebuie evaluate antecedentele medicale și efectuat un examen fizic în vederea diagnosticării disfuncției erectile și a determinării potențialelor cauze subadiacente.

Factori de risc cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncție erectilă, medicii trebuie să ia în considerare statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Înainte de a prescrie sildenafilul, medicii trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond ar putea fi afectați negativ de efectele vasodilatatoare, în special în asocieră cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare îi includ pe aceia cu obstrucție la nivelul tractului de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau pe aceia cu sindrom rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectarea severă a controlului autonom al tensiunii arteriale.

Sildenafilul potențează efectul hipotensor al nitraților (vezi pct. 4.3).

După punerea pe piață, la asocierea temporală cu administrarea sildenafilului au fost raportate evenimente cardiovasculare severe, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită din cauze cardiace, aritmie ventriculară, hemoragie cerebrovasculară, accident ischemic tranzitoriu, hipertensiune și hipotensiune arterială. Majoritatea acestor pacienți, dar nu toți, prezentau factori de risc cardiovascular preexistenți. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca având loc la scurt timp după administrarea sildenafilului, fără desfășurarea unei activități sexuale. Este imposibil de determinat dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Priapism

Medicamentele destinate tratamentului disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau în cazul pacienților cu afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței după punerea pe piață a sildenafilului, au fost raportate cazuri de erecții prelungite și priapism. În eventualitatea în care erecția se menține mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul deteriorării țesutului penian și apariției impotenței permanente.

Administrarea concomitentă cu alți inhibitori ai PDE5 sau a altor tratamente pentru disfuncție erectilă

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alți inhibitori ai PDE5 sau cu alte tratamente pentru hipertensiune arterială pulmonară (HAP) care includ sildenafilul (REVATIO) sau cu alte tratamente pentru disfuncție erectilă. Prin urmare, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

Efecte asupra vederii

Au fost raportate în mod spontan cazuri de tulburări vizuale în contextul administrării sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Au fost raportate spontan cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecțiune rară, și într-un studiu observațional, în contextul administrării sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați că, în eventualitatea apariției subite a oricărei tulburări vizuale, trebuie să întrerupă administrarea sildenafilului sub formă de comprimate și să consulte imediat medicul (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu ritonavir

Nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului cu ritonavir (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafilul la pacienții aflați în tratament cu alfa-blocante, deoarece administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică la unii pacienți susceptibili (vezi pct. 4.5). Aceasta este mai probabil să apară în decurs de 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, în timpul tratamentului cu alfa-blocante, pacienții trebuie să fie stabili din punct de vedere hemodinamic înainte de a iniția tratamentul cu sildenafil. Trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu o doză de 25 mg de sildenafil (vezi punctul 4.2). În plus, medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în eventualitatea apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Efecte asupra sângerării

Studiile efectuate pe trombocite umane au evidențiat faptul că sildenafilul *in vitro* potențează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu. Nu există informații de siguranță privind administrarea sildenafilului la pacienții cu tulburări hemoragice sau cu ulcer peptic activ. De aceea, sildenafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Femei

Sildenafil comprimate nu este indicat să fie utilizat de către femei.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de către citocromul P450 (CYP) prin izoenzimele 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Analiza farmacocinetică populațională a datelor obținute din studiile clinice a evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului când acesta a fost administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, eritromicină, cimetidină). Deși nu s-a observat o creștere a incidenței evenimentelor adverse la acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale de 25 mg atunci când sildenafil se administrează concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4.

Administrarea concomitentă a ritonavirului, un inhibitor al proteazei HIV, care este un inhibitor foarte puternic al citocromului P450 (în doză de 500 mg de două ori pe zi) la starea de echilibru, cu sildenafil (100 mg, în doză unică), a determinat o creștere de 300% (de 4 ori) a C_{max} a sildenafilului și de 1000% (de 11

ori) a ASC plasmatică pentru sildenafil. La 24 ore, concentrația plasmatică a sildenafilului a rămas la aproximativ 200 ng/mL, comparativ cu aproximativ 5 ng/mL, când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Acest rezultat este în concordanță cu efectele pronunțate ale ritonavirului asupra unei game largi de substraturi ale citocromului P450. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica ritonavirului. Pe baza acestor rezultate farmacocinetice, administrarea concomitentă de sildenafil și ritonavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4) și în niciun caz, doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească sub niciun motiv 25 mg, într-un interval de 48 ore.

Administrarea concomitentă de saquinavir, un inhibitor al proteazei HIV și al izoenzimei CYP3A4, la starea de echilibru (1200 mg de trei ori pe zi), cu sildenafil (100 mg în doză unică) a determinat o creștere de 140% a C_{max} a sildenafilului și de 210% a ASC pentru sildenafil. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica saquinavirului (vezi pct. 4.2). Se preconizează că inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și itraconazolul, să producă efecte mai importante.

Când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicină, un inhibitor moderat al CYP3A4, la starea de echilibru (500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat niciun efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , t_{max} , constantei de viteză a eliminării sau ulterior asupra timpului de înjumătățire plasmatică al sildenafilului sau asupra metabolitului circulant principal. La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a sildenafilului (50 mg) cu cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 și un inhibitor nespecific al CYP3A4, a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatică a sildenafilului.

Sucul de greșfrut este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal și poate produce creșteri modeste ale concentrației plasmatică a sildenafilului.

Dozele unice de antiacid (hidroxid de magneziu/hidroxid de aluminiu) nu au influențat biodisponibilitatea sildenafilului.

Deși nu au fost realizate studii specifice privind interacțiunile cu toate medicamentele, analiza farmacocinetică populațională a demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu inhibitorii ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitorii ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau inductori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat cu voluntari sănătoși de sex masculin, administrarea concomitentă a antagonistului de endotelină, bosentan (inductor al CYP3A4 [moderat], CYP2C9 și posibil al CYP2C19), la starea de echilibru (125 mg de două ori pe zi) și de sildenafil la starea de echilibru (80 mg de 3 ori pe zi), a determinat scăderea cu 62,6% și 55,4% ale ASC și, respectiv, C_{max} ale sildenafilului. Astfel, este de așteptat ca administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4, precum rifampicina, să determine scăderi mai accentuate ale concentrațiilor plasmatică ale sildenafilului.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Din cauza componentei nitrat, acesta prezintă potențial de interacțiune severă cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$) ale citocromului P450. Având în vedere concentrațiile plasmatică maxime ale sildenafilului de aproximativ 1 μM , realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca sildenafilul comprimate să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunea dintre sildenafil și inhibitorii nespecifici ai fosfodiesterazei, cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii in vivo

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxidului nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice formă de nitrați (vezi pct. 4.3).

Riociguat: Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente a inhibitorilor de PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, s-a demonstrat că riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect clinic favorabil al acestei asocieri. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții aflați în tratament cu alfa-blocante poate determina hipotensiune arterială simptomatică la unii pacienți susceptibili. Aceasta este mai probabil să apară în decurs de 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil (vezi pct. 4.2 și 4.4). În 3 studii specifice privind interacțiunea medicamentelor, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafil (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) stabiliți sub tratament cu doxazosin. La aceste grupe de pacienți au fost observate valori medii a reducerii suplimentare ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și valori medii a reducerii suplimentare a tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv, 4/5 mmHg. Au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică la administrarea concomitentă de sildenafil și doxazosin la pacienții stabiliți sub tratament cu doxazosin. Aceste raportări au inclus amețeală și stare de confuzie, dar nu și sincopă.

Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă la administrarea concomitentă a sildenafilului (50 mg) cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (40 mg), ambele fiind metabolizate de către CYP2C9.

Sildenafilul (50 mg) nu a potențat acțiunea de creștere a timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic (150mg).

Sildenafilul (50mg) nu a potențat efectele hipotensoare ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoși, cu o valoare medie a nivelurilor serice maxime ale alcoolului etilic de 80 mg/dl.

S-a demonstrat că profilul de siguranță în cazul în care se administrează sildenafil la pacienții care sunt în tratament cu un antihipertensiv aparținând uneia din următoarele clase: diuretice, beta-blocante, inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive (vasodilatatoare și cu acțiune centrală), blocante neuronale adrenergice, blocante ale canalelor de calciu și ale receptorilor alfa-adrenergici este similar cu profilul de siguranță al pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu specific de interacțiune în care au fost incluși pacienți hipertensivi aflați în tratament cu amlodipină și la care s-a administrat concomitent sildenafil (100 mg) s-a observat o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Scăderea suplimentară a tensiunii arteriale diastolice corespunzătoare în clinostatism a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi suplimentare ale tensiunii arteriale au fost similare ca mărime cu cele observate în cazul administrării sildenafilului în monoterapie la voluntarii sănătoși (vezi pct. 5.1).

La starea de echilibru, sildenafilul (100 mg) nu a influențat farmacocinetica inhibitorilor proteazei HIV, saquinavir și ritonavir, ambele fiind substraturi ale CYP3A4.

La voluntarii sănătoși de sex masculin, sildenafil la starea de echilibru (80 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 49,8% a ASC a bosentanului și o creștere de 42% a C_{max} a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sildenafil nu este indicat pentru utilizare de către femei.

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la femeile gravide sau care alăptează.

În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și iepure, după administrarea orală de sildenafil nu au fost evidențiate reacții adverse semnificative.

După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg de sildenafil la voluntarii sănătoși nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct. 5.1).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sildenafil poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece în studiile clinice cu sildenafil au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să fie avertizați despre felul în care pot reacționa la administrarea sildenafilului, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al sildenafilului are la bază datele obținute de la 9.570 de pacienți în cadrul a 74 de studii clinice, dublu-orb, controlate cu placebo. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială tranzitorie, dispepsia, congestia nazală, amețeala, greața, bufeurile, tulburările de vedere, cianopsia și vederea încețoșată.

Reacțiile adverse observate în urma supravegherii după punerea pe piață au fost colectate pe o perioadă estimată mai mare de 10 ani. Deoarece nu toate reacțiile adverse sunt raportate Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele de apariție a acestor reacții nu pot fi determinate cu acuratețe.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

În tabelul de mai jos toate reacțiile adverse importante din punct de vedere medical care au apărut în studiile clinice cu o incidență mai mare decât cea a placebo sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe în funcție de frecvență [foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)].

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse cu importanță medicală raportate în studiile clinice controlate cu o incidență mai mare decât pentru placebo și reacții adverse cu importanță medicală raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	

Mai puțin frecvente	Rinită
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Somnolență, Hipoestezie
Rare	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive*, Crize convulsive recurente*, Sincopă
Tulburări oculare	
Frecvente	Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere încețoșată
Mai puțin frecvente	Tulburări de lăcrimare***, Dureri oculare, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Percepție vizuală strălucitoare, Conjunctivită
Rare	Neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NOAIN) *, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică, Tulburări retiniene, Glaucom, Defecte de câmp vizual, Diplopie, Reducerea acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Tulburări ale irisului, Midriază, Vedere cu Halou, Edem ocular, Inflamație oculară, Tulburări oculare, Hiperemie conjunctivală, Iritație oculară, Senzație anormală la nivelul ochiului, Edem palpebral, Modificări de culoare ale sclerei
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij, Tinitus
Rare	Surditate
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hiperemie facială tranzitorie, bufeuri
Mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială , Hipotensiune arterială
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Palpitații, Tahicardie
Rare	Infarct miocardic, Fibrilație atrială Aritmie ventriculară*, Angină instabilă, Moarte subită din cauze cardiace*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Congestie nazală
Mai puțin frecvente	Epistaxis, Congestie a sinusurilor
Rare	Senzație de constricție la nivelul gâtului, Edem nazal, Uscăciune nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, Dispepsie
Mai puțin frecvente	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Xerostomie
Rare	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată
Rare	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Mialgie, Dureri la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Rare	Hematospermie, Hemoragie peniană, Priapism,* Ereecție prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	Durere toracică, Oboseală, Senzație de căldură
Rare	Iritabilitate
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Creșterea frecvenței cardiace

*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

**Perturbări ale percepției culorilor: Cloropsie, Cromatopsie, Cianopsie, Eritropsie, Xantropsie

***Tulburări de lăcrimare: Xeroftalmie, Tulburări lacrimale, Hipersecreție lacrimală

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, cu doze unice de până la 800 mg sildenafil, reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar incidența și severitatea acestora au crescut. Doze de 200 mg sildenafil nu au determinat o creștere a eficacității, dar incidența reacțiilor adverse (cefalee, hiperemie facială tranzitorie, amețeli, dispepsie, congestie nazală, tulburări de vedere) a crescut.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri standard de susținere, în funcție de necesități. Deoarece sildenafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină, nu se așteaptă ca dializa renală să crească clearance-ul sildenafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate urologice; medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, codul ATC: G04BE03.

Mecanism de acțiune

Sildenafilul este un medicament administrat pe cale orală pentru tratarea disfuncției erectile. În condiții naturale, adică în prezența stimulării sexuale, sildenafilul restabilește funcția erectilă afectată, prin creșterea fluxului sanguin la nivelul penisului.

Mecanismul fiziologic responsabil de erecția penisului implică eliberarea de oxid nitric (NO) în corpii cavernoși în timpul stimulării sexuale. Oxidul nitric activează apoi enzima guanilat-ciclază, care determină creșterea concentrațiilor de guanozin monofosfat ciclic (GMPc), producând o relaxare a musculaturii netede din corpii cavernoși și crescând astfel influxul de sânge.

Sildenafilul este un inhibitor potent și selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5), care este responsabilă de degradarea GMPc din corpii cavernoși. Sildenafilul acționează asupra erecției prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului izolat din corpi cavernoși umani, dar crește mult efectul relaxant al NO asupra acestui țesut. Atunci când se activează calea NO/GMPc, așa cum se întâmplă prin stimulare sexuală, inhibarea PDE5 de către sildenafilul determină creșterea concentrațiilor de GMPc în corpii cavernoși. De aceea, stimularea sexuală este necesară pentru ca sildenafilul să producă efectele farmacologice benefice prevăzute.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că sildenafilul prezintă selectivitate pentru PDE5, care este implicată în procesul de erecție. Efectul său este mai potent asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 față de PDE6, care este implicată în calea de fototransducție retiniană. La dozele maxime recomandate, selectivitatea este mai mare de 80 ori față de cea pentru PDE1 și de peste 700 ori față de cea pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În special, sildenafilul are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoforma fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilității cardiace.

Eficacitate și siguranță clinică

Două studii clinice au fost special concepute pentru a evalua intervalul de timp dintre administrarea dozei de sildenafil și apariția erecției, ca răspuns la stimularea sexuală. În studiul în care s-a administrat sildenafilul în condiții de repaus alimentar, pletismografia peniană (RigiScan) a arătat că timpul mediu pentru obținerea unei erecții cu rigiditate 60% (suficientă pentru un contact sexual) a fost de 25 minute (cu un interval de 12–37 minute). Într-un studiu separat în care s-a utilizat RigiScan, sildenafilul încă a putut să producă o erecție ca răspuns la stimularea sexuală și la 4–5 ore de la administrare.

Sildenafilul produce scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale, care în majoritatea cazurilor nu se transpun în efecte clinice. După administrarea unei doze orale de 100 mg sildenafil, valoarea medie a scăderii maxime a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism a fost de 8,4 mmHg. Valoarea corespunzătoare a scăderii tensiunii arteriale diastolice în clinostatism a fost de 5,5 mmHg. Aceste scăderi ale tensiunii arteriale sunt în concordanță cu efectele vasodilatatoare ale sildenafilului, probabil datorită concentrațiilor crescute ale GMPc din musculatura netedă vasculară. La voluntarii sănătoși, dozele orale unice de până la 100 mg sildenafil nu au produs efecte semnificative clinic asupra ECG.

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienți cu boală coronariană severă (stenoză >70% pe cel puțin o arteră coronară), valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în repaus au scăzut cu 7%, respectiv cu 6%, față de valorile inițiale. Tensiunea arterială pulmonară medie sistolică a scăzut cu 9%. S-a demonstrat că sildenafilul nu influențează debitul cardiac și nici fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

Într-un studiu dublu-orb, de evaluare a toleranței la efort fizic, controlat cu placebo au fost evaluați 144 pacienți cu disfuncție erectilă și angină cronică stabilă, tratați în mod regulat cu medicamente antianginoase (exceptând nitrații). Rezultatele au demonstrat că nu există diferențe semnificative clinic între sildenafilul și placebo în ceea ce privește timpul până la angina limitantă.

La unii subiecți examinați pe baza testului Farnsworth–Munsell pe 100 nuanțe de culoare, la 1 oră de la administrarea unei doze de 100 mg sildenafil, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), care nu au mai fost evidențiate la 2 ore de la administrarea dozei. Mecanismul postulat pentru această modificare în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată

în cascada de fototransducție de la nivelul retinei. Sildenafilul nu are niciun efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo la un număr mic de pacienți cu diagnostic stabilit de degenerescență maculară precoce legată de vârstă (n=9), sildenafilul (doză unică de 100 mg) nu a produs modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, perceperea culorilor la simularea semaforului, perimetrul Humphrey și fotostresul).

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală a unei doze unice de 100 mg sildenafil nu s-a observat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct. 4.6).

Informații suplimentare obținute din studiile clinice

În timpul studiilor clinice, sildenafilul a fost administrat la peste 8000 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 ani și 87 ani. Următoarele grupe de pacienți au fost reprezentate: vârstnici (19,9%), pacienți cu hipertensiune arterială (30,9%), cu diabet zaharat (20,3%), cu boală cardiacă ischemică (5,8%), cu hiperlipidemie (19,8%), cu leziuni ale măduvei spinării (0,6%), cu depresie (5,2%), cu rezecție transuretrală de prostată (3,7%), cu prostatectomie radicală (3,3%). Următoarele categorii de pacienți nu au fost bine reprezentate sau au fost excluse din studiile clinice: pacienți cu intervenții chirurgicale pelvine, pacienți tratați anterior prin radioterapie, pacienți cu insuficiență renală sau hepatică severă și pacienți cu anumite afecțiuni cardiovasculare (vezi pct. 4.3)

În studiile efectuate cu doză fixă, procentul pacienților care au raportat îmbunătățirea erecției în urma tratamentului a fost de 62% (la doza de 25 mg), 74% (la doza de 50 mg) și 82% (la doza de 100 mg) comparativ cu 25% la placebo. În timpul studiilor clinice controlate, frecvența renunțării la tratamentul cu sildenafil a fost mică și similară cu cea observată la placebo. În cadrul tuturor studiilor clinice, proporția pacienților care au raportat îmbunătățiri în urma administrării de sildenafil a fost de: 84% la pacienții cu disfuncție erectilă psihogenă, 77% la pacienții cu disfuncție erectilă mixtă, 68% la pacienții cu disfuncție erectilă organică, 67% la vârstnici, 59% la pacienții cu diabet zaharat, 69% la pacienții cu boală cardiacă ischemică, 68% la pacienții cu hipertensiune arterială, 61% la pacienții cu rezecție transuretrală de prostată (RTUP), 43% la pacienții cu prostatectomie radicală, 83% la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării, 75% la pacienții cu depresie. Siguranța și eficacitatea sildenafilului s-au menținut în timpul studiilor de lungă durată.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare pentru obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu sildenafil, la toate subgrupurile de copii și adolescenți în cazul tratamentului disfuncției erectile. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafilul se absoarbe rapid. După administrarea orală a unei doze, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30–120 minute (cu o medie de 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilității absolute după administrare orală este de 41% (între 25–63%). După administrare orală, ASC și C_{max} ale sildenafilului cresc proporțional cu doza care depășește intervalul de doze recomandat (25–100 mg).

În cazul în care sildenafilul este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a t_{max} și o reducere medie de 29% a C_{max} .

Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuția tisulară. După o doză orală unică de 100 mg, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime pentru sildenafil este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece sildenafilul (și metabolitul circulant principal, N-desmetil) se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o valoare medie a

concentrației plasmatice maxime pentru sildenafilul liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația totală a medicamentului.

La voluntarii sănătoși tratați cu sildenafil (100 mg în doză unică), mai puțin de 0,0002% (în medie 188 ng) din doza administrată a fost prezentă în lichidul seminal ejaculat la 90 minute după administrare.

Metabolizare

Sildenafilul este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea principală) și CYP2C9 (calea secundară). Metabolitul circulant principal al sildenafilului se formează prin N-demetilarea sa. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru fosfodiesterază similar cu al sildenafilului și o potență *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50% din cea a medicamentului netransformat. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt aproximativ 40% din cele observate la sildenafil. Metabolitul N-desmetil este metabolizat în continuare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 4 ore.

Eliminare

Clearance-ul corporal total al sildenafilului este de 41 l/oră, rezultând un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3–5 ore. După administrare, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant în materiile fecale (aproximativ 80% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 13% din doza administrată oral).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Voluntarii sănătoși, vârstnici (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se concentrații plasmatice cu aproximativ 90% mai mari pentru sildenafil și metabolitul activ N-demetilat, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși mai tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice, în funcție de vârstă, creșterea corespunzătoare a concentrației plasmatice de sildenafil liber a fost de aproximativ 40%.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), farmacocinetica sildenafilului nu a fost modificată. Valorile medii ale ASC și C_{max} ale metabolitului N-desmetil au crescut până la 126%, respectiv până la 73%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, fără insuficiență renală. Cu toate acestea, datorită variabilității interindividuale mari, aceste diferențe nu au prezentat semnificație statistică. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, rezultând creșteri medii ale ASC și C_{max} de 100% și, respectiv 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și C_{max} ale metabolitului N-desmetil au fost semnificativ crescute, cu 200%, respectiv cu 79%.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child–Pugh A și B) clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, determinând creșteri ale ASC (84%) și C_{max} (47%), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, fără insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

celuloză microcristalină
hidrogenofosfat de calciu (anhidru)
croscarmeloză sodică
stearat de magneziu

Film:

Opadry II albastru 85F505164:
alcool polivinilic
dioxid de titan (E171)
macrogol
talc
indigo carmin, lac de aluminiu (E132)

Opadry incolor 02K19253:
hipromeloză
triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/Al sau PVC-PVdC/Al.
Mărimi de ambalaj: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 20, 24, 28 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15

Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14538/2022/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2022
Reînnoirea autorizației: Iulie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024