

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sildenafil Adamed 50 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține citrat de sildenafil, echivalent cu sildenafil 50 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,39 mg (sub formă de lactoză monohidrat 2,52 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albastră, marcat cu „50” pe una dintre fețe și cu un diametru de aproximativ 10 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Sildenafil Adamed este indicat la bărbați adulți cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

Pentru ca medicamentul Sildenafil Adamed să fie eficace este necesară stimularea sexuală.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Administrare la adulți*

Doza recomandată este de 50 mg administrată 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 maximă de administrare recomandată este o dată pe zi.

Nu toate dozele pot fi administrate cu Sildenafil Adamed. Dacă este necesară o doză de 25 mg, trebuie utilizate alte medicamente disponibile pe piață.

Dacă Sildenafil Adamed se administrează în timpul mesei, instalarea efectului se face mai lent decât atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

##### Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu este necesară modificarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30 - 80 ml/min) se recomandă aceleași doze ca cele prezentate în paragraful "Administrare la adulți".

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de sildenafil 25 mg. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la sildenafil 50 mg sau 100 mg, în funcție de necesitate.

### *Insuficiență hepatică*

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu, ciroză) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de sildenafil 25 mg. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la sildenafil 50 mg sau 100 mg, în funcție de necesitate.

### *Copii și adolescenți*

Sildenafil Adamed nu este indicat la persoane cu vârsta sub 18 ani.

### *Administrare la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente*

Cu excepția ritonavirului, situație în care nu se recomandă administrarea concomitentă a Sildenafil Adamed (vezi pct. 4.4), la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg.

Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale la pacienții tratați cu alfa-blocante, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. În plus, trebuie avută în vedere 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 oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensive ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amil) 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 sildenafil, nu trebuie administrate la bărbații la care activitatea sexuală nu este indicată (de exemplu, pacienți cu tulburări severe cardiovasculare, cum sunt angina instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Sildenafil Adamed este contraindicat la pacienții la care s-a instalat pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice, non-arteritice (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy

NAION), indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

Siguranța tratamentului cu sildenafil 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, boli ereditare degenerative cunoscute ale retinei, cum este *retinita pigmentară* (un procent mic dintre 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 disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular, 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 sildenafil, medicul trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni preexistente pot prezenta reacții adverse cauzate de efectele vasodilatatoare, în special în asocieră cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare îi includ pe cei cu obstrucție la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau pe cei cu sindromul rar de atrofiie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

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

După punerea pe piață, în asocieră temporală cu administrarea sildenafilului, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte cardiacă subită, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, 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 sunt determinate de alte cauze.

##### Priapism

Medicamentele destinate pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafil, 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 erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care erecția se menține mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. 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 de PDE5 sau cu alte tratamente pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) care conțin sildenafil (REVATIO) sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. Prin urmare, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

### Efecte asupra vederii

Au fost raportate în mod spontan cazuri de tulburări de vedere 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, precum 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 de vedere, trebuie să întrerupă administrarea sildenafilului sub formă de comprimate și să solicite imediat consult medical (vezi pct. 4.3).

### Administrare concomitentă cu ritonavir

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

### Administrare concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafil 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 sildenafil 25 mg (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 *in vitro* sildenafilul potențează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu. Nu există informații de siguranță privind administrarea sildenafilului la pacienții cu tulburări hemoragice sau cu ulcer gastro-duodenal activ. De aceea, sildenafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

### Excipienți

Filmul comprimatelor conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### Femei

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

## **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 sildenafilul 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 1 000% (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 (1 200 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 doză 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 cimetidină (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 inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamidă, warfarină, fenitoină), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau inductorii ai metabolizării prin intermediul CYP450 (cum sunt rifampicină și barbituricele). Într-un studiu efectuat la 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) cu 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 rifampicină, să determine scăderi mai accentuate ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Din cauza componentei nitrat, acesta prezintă potențial de interacțiune marcată 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 plasmatice maxime ale sildenafilului de aproximativ 1  $\mu M$ , realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca sildenafilul sub formă de comprimate să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

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

##### *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 ale reducerii suplimentare ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și valori medii ale 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 tolbutamidă (250 mg) sau warfarină (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 concentrațiilor plasmatice maxime ale alcoolului etilic de 80 mg/dl.

S-a demonstrat că profilul de siguranță în cazul în care se administrează sildenafilul 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 sildenafilul (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, la starea de echilibru, sildenafilul (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 terapia cu 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 în monoterapie. 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 Adamed nu este indicat pentru utilizare la 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 sildenafil 100 mg 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 Adamed are o influență minoră 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 Sildenafil Adamed, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Sildenafil Adamed are la bază datele obținute de la 9 570 pacienți în cadrul a 74 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 încetșată.

Reacțiile adverse observate în urma supravegherii după punerea pe piață au fost colectate pe o perioadă estimată >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 și în funcție de frecvență [foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )].

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**

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1\ 000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> și <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>
Infecții și infestări			Rinită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Somnolență, hipoestezie	Accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, crize convulsive*, crize convulsive recurente*, sincopă
Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, tulburări de vedere, vedere încețoșată	Tulburări de lacrimare***, dureri oculare, fotofobie, fotopsie, hiperemie oculară, percepție de imagini strălucitoare, conjunctivită	Neuropatie optică anterioară ischemică, non-arteritică (NAION)*, ocluzie vasculară retiniană*, hemoragie retiniană, retinopatie aterosclerotică, tulburări retiniene, glaucom, defecte de câmp vizual, diplopie, reducere a 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			Vertij, tinitus	Surditate
Tulburări cardiace			Tahicardie, palpitații	Moarte cardiacă subită*, infarct miocardic, aritmie ventriculară *, fibrilație atrială, angină instabilă
Tulburări vasculare		Hiperemie facială tranzitorie, bufeuri	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Congestie nazală	Epistaxis, congestie a sinusurilor	Senzație de constricție la nivelul gâtului, edem nazal, uscăciune nazală
Tulburări gastro-intestinale		Greață, dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, dureri în etajul abdominal superior, xerostomie	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, dureri la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Hemoragie peniană, priapism*, hematospermie, erecție prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică, oboseală, senzație de căldură	Iritabilitate
Investigații diagnostice			Creștere a frecvenței cardiace	

\*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

\*\*Perturbări ale percepției culorilor: Cloropsie, Cromatopsie, Cianopsie, Eritropsie și Xantopsie

\*\*\*Tulburări de lăcrimare: Xeroftalmie, Tulburări lacrimale și 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, cu doze unice de sildenafil de până la 800 mg, reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar incidența și severitatea acestora au crescut. Dozele de sildenafil 200 mg 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 corpul cavernos 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 corpul cavernos 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 corpul cavernos. Sildenafilul acționează asupra erecției prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului izolat din corpul cavernos 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 sildenafil determină creșterea concentrațiilor de GMPc în corpul cavernos. 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 4 000 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 sildenafil 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 stimulare 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 sildenafil 100 mg, 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 unice de sildenafil de până la 100 mg administrate oral nu au produs efecte semnificative clinic asupra electrocardiografei (ECG).

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale unei doze unice de sildenafil 100 mg administrate oral, 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 sildenafil 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 sildenafil 100 mg, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), care nu au mai fost evidente 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, placebo controlat, 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 distinctivă a culorilor la simularea luminilor de trafic, perimetrul Humphrey și fotostresul).

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală a unei doze unice de sildenafil 100 mg nu au fost observate modificări ale motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct. 4.6).

#### *Informații suplimentare obținute din studiile clinice*

În timpul studiilor clinice, sildenafilul a fost administrat la peste 8 000 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

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare pentru obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sildenafil Adamed 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 unică de 100 mg, administrată oral, 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 de aproximativ 40% din cele observate pentru 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). Pe baza 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 orală a unei doze unice de sildenafil 50 mg 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, pe baza 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:

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Lactoză monohidrat  
Triacetină

Indigo carmin (E 132)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PVdC/Al în cutii a câte 2, 4 sau 8 comprimate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów, Polonia

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16399/2026/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2026

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2026