

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sildenafil Hemofarm 25 mg comprimate filmate

Sildenafil Hemofarm 50 mg comprimate filmate

Sildenafil Hemofarm 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține sildenafil 25 mg (sub formă de citrat).

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține sildenafil 50 mg (sub formă de citrat).

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține sildenafil 100 mg (sub formă de citrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 25 mg conține lactoză monohidrat 72,888 mg, 0,207 mg glucoză, lac de aluminiu Ponceau 4R 0,0039 mg, lecitină din soia 0,1125 mg 0,660 mg de glucoză și 0,270 mg de sodiu.

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză monohidrat 145,775 mg, 0,415 mg glucoză, lac de aluminiu Ponceau 4R 0,0078 mg, lecitină din soia 0,2250 mg, 1,320 mg de glucoză și 0,540 mg de sodiu.

Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză monohidrat 291,550 mg, 0,829 mg glucoză, lac de aluminiu Ponceau 4R 0,0156 mg, lecitină din soia 0,450 mg 2,640 mg de glucoză și 1,081 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Sildenafil Hemofarm 25 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastru deschis sidefiu, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Sildenafil Hemofarm 50 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastru deschis sidefiu, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 10 mm.

Sildenafil Hemofarm 100 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albastru deschis sidefiu, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 12 mm.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Sildenafil Hemofarm este indicat la bărbații 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 Hemofarm să fie eficace este necesară stimularea sexuală.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

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. Dacă sildenafilul 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 vârstnici (≥ 65 de ani)

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30 - 80 ml/min) sunt valabile recomandările privind dozele prezentate în paragraful. "Utilizarea 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 25 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută gradual la 50 mg sau 100 mg dacă este necesar.

Insuficiență hepatică:

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

Copii și adolescenți

Sildenafilul nu este indicat la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

Utilizarea la pacienții tratați cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, situație în care nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului (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 sildenafil.

Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale la pacienții care utilizează medicamente alfa-blocante, pacienții trebuie să fie stabiliți hemodinamic sub terapia 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. Sildenafil Hemofarm conține lecitină de soia și nu trebuie utilizat la pacienții care prezintă hipersensibilitate la arahide sau soia.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/guanozin monofosfat 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 amil) sau cu orice formă de nitrați.

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată 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 pacienți cu tulburări severe cardiovasculare, cum sunt angina pectorală instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Sildenafilul este contraindicat la pacienții care prezintă cecitate la un ochi determinată de neuropatia optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN), 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 recomanda un tratament farmacologic pentru disfuncția erectilă, trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic, pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a stabili potențialele etiologii preexistente.

Factori de risc cardiovasculari

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicii trebuie să evalueze 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 sildenafil, medicii trebuie să investigheze cu atenție în ce mod pacienții cu anumite boli preexistente pot fi afectați de aceste efecte vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. În categoria pacienților cu sensibilitate crescută la medicamentele vasodilatatoare sunt incluși pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindrom rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al tensiunii arteriale.

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

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea de sildenafil, au fost raportate evenimente cardio-vasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de etiologie cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitoriu, hipertensiune arterială și hipotensiune arterială.

Majoritatea, dar nu toți, dintre acești pacienți 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 instalându-se la scurt timp după administrarea de sildenafil și fără desfășurarea actului sexual. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă sunt determinate de alți factori.

Priapism

Medicamentele indicate în tratamentul 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 la cei cu afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă 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

Utilizarea concomitentă a altor inhibitori de PDE5 cu alte tratamente pentru disfuncția 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 alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

Efecte asupra vederii

Cazuri de defecte vizuale au fost raportate spontan în legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). În legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5, au fost raportate spontan și într-un studiu observational cazuri de neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică, o afecțiune rară (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați că, în cazul apariției unui defect vizual brusc, trebuie să întrerupă administrarea de sildenafil și să consulte imediat un medic (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă cu ritonavir

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

Utilizarea concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafil la pacienți tratați cu blocante alfaadrenergice, deoarece la unii pacienți administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Aceasta este mai probabilă în primele 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, pacienții trebuie să fie stabiliți hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a iniția tratamentul cu sildenafil. Trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (vezi pct. 4.2). În plus, medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

Efectul asupra sângerării

Studiile efectuate pe plachetele umane au evidențiat că *in vitro* sildenafilul potențează efectul antiagregant al nitroprusiatului de sodiu. Nu există nici o informație privind siguranța administrării sildenafilului la pacienții cu tulburări hemoragice sau ulcer gastro-duodenal activ. De aceea, sildenafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial.

Femei

Sildenafil Hemofarm nu este indicat pentru utilizare la femei.

Excipienți

Sildenafil Hemofarm conține lactoză. Bărbații cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sildenafil Hemofarm conține lac de aluminiu Ponceau 4R, acesta putând provoca reacții alergice.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe unitate de doză, în esență este "fără sodiu".

Sildenafil Hemofarm conține glucoză. Pacienții cu malabsorbție rară de glucoză galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

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 citocromul P450 (CYP), prin izoenzimele 3A4 (calea principală) și izoenzimele 2C9 (calea secundară). Ca urmare, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii *in vivo*:

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului atunci când acesta este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, eritromicină, cimetidină). Deși nu s-a înregistrat o creștere a incidenței evenimentelor adverse la acești pacienți, în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale de sildenafil 25 mg.

La starea de echilibru, administrarea concomitentă de ritonavir (în doză de 500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este și un inhibitor puternic al citocromului P450, cu sildenafil (în doză unică de 100 mg), a determinat creșterea cu 300% (de 4 ori) a C_{max} a sildenafilului și creșterea cu 1000% (de 11 ori) a ASC (aria de sub curba concentrației în funcție de timp) pentru sildenafil. La 24 ore, concentrația plasmatică de sildenafil a fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu concentrația plasmatică de 5 ng/ml observată în cazul în care sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanță cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica ritonavirului. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă că administrarea concomitentă de sildenafil și ritonavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4) și că în nici un caz doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg într-un interval de 48 ore.

La starea de echilibru, administrarea concomitentă de saquinavir (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV și al izoenzimei CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creșterea cu 140% a C_{max} a sildenafilului și cu 210% a ASC pentru sildenafil. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica saquinavirului (vezi pct. 4.2). Este posibil ca inhibitori mai puternici ai CYP3A4 cum sunt ketoconazolul și itraconazolul să aibă efecte mai importante.

La starea de echilibru, atunci când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicină (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, 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 vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau al principalilor metaboliți circulanți. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg), care este un inhibitor nespecific al CYP3A4, atunci când a fost administrată concomitent cu sildenafil (50 mg) a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice de sildenafil.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4, implicat în metabolizarea de la nivelul peretelui intestinal și poate duce la o creștere mică a concentrației plasmatice de sildenafil.

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

Deși nu au fost realizate studii specifice de interacțiune cu toate medicamentele, studiile de farmacocinetică populaționale au demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), 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 (IECA), blocante ale canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolizării prin intermediul CYP450 (cum sunt

rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat la voluntari bărbați sănătoși, 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 sildenafilul la starea de echilibru (80 mg de 3 ori pe zi) a determinat scăderi de 62,6% și 55,4% ale ASC și respectiv C_{max} pentru sildenafil. Astfel, este de așteptat ca administrarea concomitentă de inducitori puternici ai CYP3A4, precum rifampicină, să determine scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Datorită prezenței nitratului în compoziție, este posibil să determine interacțiunea puternică cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro:

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 (C_{I50} > 150 μM) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime de sildenafil de aproximativ 1 μM realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca sildenafilul să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunile medicamentoase dintre sildenafil și inhibitorii nespecfici de fosfodiesteraze, cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii in vivo:

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

Riociguat

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

Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina la unii pacienți susceptibili hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să apară în primele 4 ore după administrarea dozei de sildenafil (vezi pct. 4.2 și 4.4). În 3 studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafilul (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate concomitent pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP), stabilizați hemodinamic sub tratamentul cu doxazosin.

La aceste grupe de pacienți incluși în studiu au fost observate reduceri suplimentare medii ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv 8/4 mmHg precum și reduceri suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv 4/5 mmHg. În cazul administrării concomitente de sildenafil și doxazosin la pacienții stabiliți hemodinamic prin tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială simptomatică. Aceste raportări au inclus amețeli și stare de confuzie, dar nu și sincopă.

Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă atunci când sildenafilul (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamidă (250 mg) sau warfarină (40 mg), ambele fiind metabolizate de către CYP2C9.

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

Sildenafilul (50 mg) nu a potențat efectele hipotensoare ale alcoolului etilic la voluntarii sănătoși, cu

media alcoolemiilor maxime de 80 mg/dl.

S-a demonstrat că profilul reacțiilor adverse în cazul în care se administrează sildenafil la pacienții tratați cu un medicament antihipertensiv aparținând uneia din următoarele clase - diuretice, beta-blocante, IECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocante ale neuronilor adrenergici, blocante ale canalelor de calciu, blocante ale receptorilor alfa-adrenergici - este similar cu profilul reacțiilor adverse observat la pacienții la care s-a administrat placebo. Într-un studiu de interacțiune specifică, în care au fost incluși pacienți hipertensivi tratați cu amlodipină cărora li s-a administrat concomitent sildenafil (100 mg) s-a observat o reducere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Scăderea suplimentară a tensiunii arteriale diastolice a fost de 7 mmHg. Aceste reduceri suplimentare ale tensiunii arteriale au fost similare cu cele observate în cazul administrării de sildenafil în monoterapie, la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1).

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

La voluntari bărbați sănătoși, 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 Cmax a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sildenafilul nu este indicat pentru utilizare la femei.

Nu există studii adecvate și bine controlate la gravide sau femei care alăptează.

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

Nu a existat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor după administrarea de doze orale unice de sildenafil 100 mg la voluntarii sănătoși (vezi pct. 5.1).

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

Sildenafilul poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Deoarece în studiile clinice, după administrarea de sildenafil, au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să fie atenți la reacțiile care pot să apară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al sildenafilului este bazat pe datele obținute de la 9570 de pacienți în cadrul a 74 de studii dublu orb controlate cu placebo. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice la pacienții tratați cu sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsiacongestia nazală, amețeala, greață, bufeuri, tulburări vizuale, cianopsie și vederea. Reacțiile adverse în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată mai mare de 9 ani. Deoarece nu toate reacțiile adverse sunt raportate Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele de apariția a acestor reacții nu pot fi determinate cu precizie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 în cazul administrării de 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.

Tabel 1 Reacțiile adverse cu importanță medicală raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo și reacțiile adverse cu importanță medicală raportate în cadrul experienței după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
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*, Recurența crizelor convulsive*, Sincopă
Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere încețoșată	Tulburări de lăcrimare***, Dureri oculare, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Luminozitate vizuală, Conjunctivită	Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) *, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică, Afecțiuni retiniene, Glaucom, Defecte de câmp vizual, Diplopie, Reducerea acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Tulburări ale irisului, Midriază, Halouri, Edem ocular, Umflarea ochilor, Tulburări ale ochilor, Hiperemie conjunctivală, Iritarea ochilor, Senzație anormală în ochi, Edem al pleoapelor, Modificări de culoare ale sclerei
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, Tinitus	Surditate

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
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, Congestia sinusurilor	Senzație de constricție în gât, Edem nazal, Uscăciunea mucoasei nazale
Tulburări gastro-intestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Uscăciunea mucoasei bucale	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, Dureri ale extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Hemoragie peniană, Priapism*, Hematospermie, Ereecție prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică, Oboseală, Senzație de căldură	Iritabilitate
Investigații diagnostice			Creșterea frecvenței cardiace	

*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

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

***Tulburări de lăcrimare: Ochi uscat, Tulburări lacrimale, Hiperlacrimație

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

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 fost crescute.

Administrarea de doze de 200 mg sildenafil nu a determinat o creștere a eficacității, dar incidența reacțiilor adverse (cefalee, hiperemie facială, amețeli, dispepsie, congestie nazală, tulburări de vedere) a fost crescută.

Administrare

În caz de supradozaj, trebuie adoptate măsurile standard de susținere a funcțiilor vitale, în funcție de caz. Deoarece sildenafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină, nu este de așteptat ca dializa renală să crească clearance-ul sildenafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: : Urologice medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, codul ATC: G04B E03.

Mecanism de acțiune

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

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

Sildenafilul este un inhibitor puternic și selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5), care este responsabilă de degradarea GMPc în corpul cavernos. Sildenafilul influențează erecția prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului uman izolat provenind din corpul cavernos, dar crește puternic efectul relaxant al NO asupra acestui țesut. Când se activează calea NO/GMPc prin stimulare sexuală, inhibarea PDE5 de către sildenafil induce creșterea concentrațiilor GMPc în corpul cavernos. Ca urmare, este necesară stimularea sexuală pentru ca sildenafilul să producă efectul său farmacologic dorit.

Efecte farmacodinamice

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că sildenafilul are selectivitate pentru PDE5, care este implicată în procesul de erecție. Efectul său este mai puternic asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, implicată în fototransducția retiniană. La dozele maxime recomandate, selectivitatea este mai mare de peste 80 ori comparativ cu selectivitatea pentru PDE1 și de peste 700 ori comparativ cu selectivitatea pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În mod 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.

Eficacitatea și siguranța clinică

Două studii clinice au fost concepute specific pentru a evalua intervalul de timp dintre administrarea dozei de sildenafil și apariția erecției ca răspuns la stimulul sexual. În studiul în care s-a administrat sildenafil în condiții de repaus alimentar, pletismografia peniană (RigiScan) a arătat că media de timp pentru obținerea unei erecții cu 60% rigiditate (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, s-a observat că și la 4-5 ore după administrarea de sildenafil s-a obținut o erecție ca răspuns la un stimul sexual.

Sildenafilul produce scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale, care, în majoritatea cazurilor, nu produc efecte clinice. După administrarea unei doze orale de 100 mg sildenafil, valoarea medie a reducerii maxime a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism a fost de 8,4 mmHg. Valoarea corespunzătoare a reducerii tensiunii diastolice în clinostatism a fost de 5,5 mmHg. Aceste reduceri ale tensiunii arteriale sunt în concordanță cu efectele vasodilatatoare ale sildenafilului, determinate probabil de concentrațiilor crescute de GMPc din musculatura netedă vasculară.

La voluntarii sănătoși, administrarea orală de doze unice de sildenafil de până la 100 mg nu a determinat niciun efect semnificativ pe ECG.

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale administrării orale a unei doze unice sildenafil de 100 mg, efectuat la 14 pacienți cu coronaropatii severe (stenoză >70% pe cel puțin o arteră coronară), în condiții de repaus, valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice 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, controlat cu placebo, 144 pacienți cu disfuncție erectilă și angină pectorală cronică stabilă, tratați în mod regulat cu medicație antianginoasă (fără nitrați), au efectuat efort fizic până la limita de apariție a crizelor anginoase, nefînregistrându-se nicio diferență clinic semnificativă între grupul tratat cu sildenafil și cel la care s-a administrat placebo.

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 modul de percepție a culorilor (albastru/verde), iar după 2 ore de la administrarea dozei nu a fost observat niciun efect evident. Mecanismul postulat pentru această modificare în modul de percepție a culorilor este corelat cu inhibarea PDE6, 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 diagnosticați cu degenerescență maculară precocă legată de vârstă (n=9), administrarea de sildenafil (doză unică de 100 mg) nu a produs modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitate vizuală, grila Amsler, simulare a luminilor de trafic pentru percepția diferențiată a culorilor, perimetrul Humphrey și fotostres).

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 8000 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 - 87 ani, aparținând următoarelor categorii: vârstnici (19,9%), pacienți cu hipertensiune arterială (30,9%), pacienți cu diabet zaharat (20,3%), boală cardiacă ischemică (5,8%), hiperlipidemii (19,8%), leziuni ale măduvei spinării (0,6%), depresie (5,2%), rezecție transuretrală de prostată (3,7%),

prostatectomie radicală (3,3%). Următoarele categorii de pacienți nu au fost bine studiate sau au fost excluse din studiile clinice: pacienți cu intervenții chirurgicale pelvine, pacienți tratați anterior prin radioterapie, pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență 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 ca urmare a 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% în cazul administrării de placebo. În timpul studiilor clinice controlate, frecvența renunțării la tratamentul cu sildenafil din cauza reacțiilor adverse a fost mică și comparabilă cu cea observată în cazul administrării de placebo. În toate studiile clinice, numărul procentual al pacienților care au raportat îmbunătățiri ca urmare a tratamentului cu sildenafil au 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 ischemie miocardică, 68% la pacienții cu hipertensiune arterială, 61% la pacienții cu rezecție transuretrală de prostată, 43% la pacienții cu prostatectomie radicală, 83% la pacienții cu traumatisme ale măduvei spinării, 75% la pacienții cu depresie. În timpul studiilor de lungă durată s-a observat menținerea siguranței și eficacității tratamentului cu sildenafil.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu sildenafil la toate subgrupurile de copii și adolescenți pentru tratamentul 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 după administrarea orală este de 41% (între 25 - 63%). După administrarea orală, ASC și C_{max} ale sildenafilului cresc proporțional cu doza, în intervalul de doze recomandate (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 de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând volumul de distribuție în țesuturi. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime totale a sildenafilului este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece sildenafilul (și principalul său metabolit circulant, N-demetil) se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o valoare medie a concentrației plasmatice maxime a sildenafilului liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația plasmatică totală a medicamentului.

La voluntarii sănătoși care au utilizat sildenafil (100 mg în doză unică), mai puțin de 0,0002% (în medie 188 ng) din doza administrată este prezentă în ejaculat, după 90 minute de la administrare.

Metabolizare:

Sildenafilul este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea principală) și CYP2C9 (calea secundară). Prin N-demetilarea sildenafilului rezultă metabolitul circulant principal. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu cel al sildenafilului și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de aproximativ 50% din cea a medicamentului nemetabolizat. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 40% din cele ale sildenafilului. Metabolitul N-demetil 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 administrarea, fie orală, fie intravenoasă, sildenafilul este excretat sub formă de metaboliți, predominant prin materiile fecale (aproximativ 80% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică prin urină (aproximativ 13% din doza administrată oral).

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Voluntarii vârstnici sănătoși (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creșteri de aproximativ 90% ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului N-demetil activ, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18-45 ani). Din cauza proporției diferite de legare de proteinele plasmatice, dependentă de vârstă, creșterea concentrațiilor 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-demetil au crescut cu până la 126%, respectiv cu până la 73%, comparativ cu valorile obținute la voluntarii de aceeași vârstă, care nu prezintă disfuncție renală. Totuși, luând în considerare variabilitatea mare între subiecți, 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, cu o creștere medie a ASC cu 100% și a C_{max} cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} ale metabolitului N-demetil au fost crescute semnificativ, 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, cu o creștere a 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 obținute în urma efectuării testelor standard, cum sunt studiile farmacologice de siguranță, studiile de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen sau studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltare nu au demonstrat existența unui risc special asociat utilizării la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină E 460
Hidroxipropilceluloză E 464
Croscarmeloză sodică,
Stearil fumarat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru E 551

Film:

Indigotină E 132

Trigliceride cu lanț mediu
Hipromeloză E 463
Maltodextrină
Polidextroză E 1200
Lac de aluminiu Ponceau 4R E 124
Talc E553b
Dioxid de titan E171

Dextroză monohidrat
Lecitină (din soia) E 322
Maltodextrină
Pigment din silicat alumino-potasic/dioxid de titan E 555
Carboximetilceluloză sodică E 466

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PVDC/Al care conțin 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36, 48 și 60 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA HEMOFARM SRL
Calea Torontalului, km.6, 300633, Timișoara, România

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6643/2014/01-10
6644/2014/01-10
6645/2014/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirii autorizației - Iulie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020