

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Entranin 50 mg comprimate masticabile

Entranin 100 mg comprimate masticabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat masticabil conține citrat de sildenafil echivalent la 50 mg sildenafil.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 4,30 mg de aspartam (E951) și 140,915 mg de lactoză monohidrat.

Fiecare comprimat masticabil conține citrat de sildenafil echivalent la 100 mg sildenafil.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 8,60 mg de aspartam (E951) și 281,83 mg de lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil

Comprimate triunghiulare, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „50” pe una din fețe. cu diametru de 8,8 x 8,6±0,2 mm.

Comprimate triunghiulare, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „100” pe una din fețe. cu diametru de 11,8 x 11,6 ± 0,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Entranin este indicat în tratamentul bărbaților cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

Pentru ca Entranin să fie eficace este necesară stimularea sexuală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrare la adulți:

Doza recomandată este de sildenafil 50 mg administrată cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală.

În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la sildenafilul 100 mg sau poate fi scăzută la sildenafilul 25 mg*. Doza maximă recomandată este de sildenafilul 100 mg. Frecvența maximă de administrare recomandată este o dată pe zi. Dacă Entranin 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).

* Doza de 25 de mg nu este disponibilă la acest medicament. Pentru doze care nu se pot obține cu Entranin comprimate masticabile, sunt disponibile și pot fi folosite alte medicamente cu substanța activă sildenafil.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30 - 80 ml/min) se recomandă aceleași doze, similar cu 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 sildenafilul 25 mg. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la sildenafilul 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 sildenafilul 25 mg. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la sildenafilul 50 mg sau 100 mg, în funcție de necesitate.

Copii și adolescenți

Entranin 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 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 sildenafilul 25 mg.

Pentru a scădea la minim posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale ortostatice la pacienții aflați în tratament cu alfa-blocante, pacienții trebuie să fie stabilizați 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

Administrare orală.

Comprimatele trebuie mestecate înainte de a fi înghițite.

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.

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 instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Entranin este contraindicat la pacienții la care s-a instalat pierderea vederii la un ochi datorită 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 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 trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina potențialii factori cauzali.

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 de fond pot prezenta reacții adverse datorate efectelor vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstacol în calea de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindrom rar de atrofiie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

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

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea Sildenafil, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de cauză cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitor, hipertensiune și hipotensiune arterială. Majoritatea, dar nu toți acești pacienți prezentau factori preexistenți de risc cardiovascular. 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 sildenafilului, fără desfășurarea unei activități sexuale. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Priapism

Medicamentele destinate pentru 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.

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

Efecte asupra vederii

Au fost raportate spontan cazuri de tulburări vizuale în legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecțiune rară, au fost raportate spontan și într-un studiu observațional referitor la administrarea 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 nu mai ia Entranin și să se adreseze imediat medicului.

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 pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, 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 ortostatice, 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 ortostatică.

Efecte asupra sângerării

Studiile efectuate la nivelul trombocitelor 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

Entranin nu este indicat pentru utilizare la femei.

Excipienți

Entranin conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie.

Entranin 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.

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 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot scădea clearance-ul sildenafilului, iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o scădere a clearance-ului sildenafilului când acesta este administrat concomitent cu inhibitorii ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, eritromicină, cimetidină). Deși nu s-a înregistrat o creștere a incidenței reacțiilor adverse,

la acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale de sildenafil 25 mg când se administrează concomitent cu inhibitorii ai izoenzimei CYP3A4.

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 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 5 ng/ml atunci când 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 niciun 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 inhibitorii mai puternici ai CYP3A4 cum sunt ketoconazolul și itraconazolul să aibă efecte mai importante.

Când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg, concomitent cu eritromicina, un inhibitor moderat al CYP3A4 (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), la starea de echilibru, s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat nici un 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 ale principalilor metaboliți circulanți. La voluntarii sănătoși, cimetidina (800 mg) care este un inhibitor nespecific al CYP3A4, când a fost administrată concomitent cu sildenafilul (50 mg) a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice de sildenafil.

Sucul de grepfrut este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul 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 populațională au 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 (IECA), blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat la voluntarii 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 sildenafil 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 inductori 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 un nitrat. Datorită componentei nitrat, este posibil să determine o interacțiune 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 ($CI_{50} > 150 \mu M$) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime de sildenafil de aproximativ $1 \mu M$ 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 inhibitori nespecifici 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 nitraților 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 scădere 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 simultan pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) stabilizați sub tratamentul cu doxazosin.

La grupele de pacienți aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv, 4/5 mmHg. La administrarea simultană de sildenafil și doxazosin pacienților stabilizați sub 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 nici o interacțiune semnificativă când sildenafilul (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamida (250 mg) sau warfarina (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 care sunt în tratament cu un antihipertensiv aparținând uneia din următoarele clase - diuretice, blocanți beta-adrenergici, IECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocanți ai neuronilor adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, blocanți ai receptorilor alfa-adrenergici - este similar cu profilul reacțiilor adverse al pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu de interacțiune specifică 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 în clinostatism, a fost de 7 mmHg. Aceste scăderi 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 C_{max} a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Entranin nu este indicat pentru utilizare la femei.

Nu există studii adecvate și bine controlate la femei 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.

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. 5.1).

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

Nu au fost efectuate studii 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 în urma administrării de Entranin, 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 clinice dublu orb, placebo controlate. Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiile clinice, la pacienții care au utilizat sildenafil, au fost: cefalee, hiperemie facială, dispepsie, congestie nazală, amețelă, greață, bufeuri, tulburări de vedere, cianopsie și vedere încețoșată.

Reacțiile adverse în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată de mai mult 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 apariția a acestor reacții nu pot fi determinate cu precizie.

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 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 cu o incidență mai mare decât pentru placebo și reacții adverse cu importanță medicală raportate în cadrul experienței după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100)	Rare (≥ 1/10000 și <1/1000)	
Infecții și infestări			Rinită		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Somnolență, hipoestezie	Accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, crize convulsive*, recurența crizelor convulsive*, sincopă	
Tulburări oculare		Modificări 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, scădere a acuității vizuale, miopie, astenopie, flocoane vitroase, tulburări ale irisului, midriază, halouri, edem ocular, umflarea ochilor, tulburări ale ochilor, hiperemie conjunctivală, iritare a 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 (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și <1/100)	Rare (≥ 1/10000 și <1/1000)	
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 în gât, edem nazal, uscăciune a mucoasei nazale	
Tulburări gastro-intestinale		Greață, dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, dureri în etajul abdominal superior, uscăciune a mucoasei bucale	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 ale 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 xantropsie

***Tulburări de lăcrimare: xeroftalmie, tulburări ale lăcrimării, hiperlăcrimare

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 <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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

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

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, dializa renală nu îi crește clearance-ul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse 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, 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 izolat de corpul cavernos uman, 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. De aceea, 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 față de selectivitatea pentru PDE6, care este implicată în fototransducția retiniană. La dozele maxime recomandate, selectivitatea este mai mare de peste 80 ori decât pentru PDE1 și de peste 700 ori decât pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În particular, 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 concepute specific pentru a evalua intervalul de timp după administrarea dozei în care sildenafilul poate produce apariția erecției ca răspuns la stimulul sexual. În studiul în care s-a administrat sildenafilul 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 sildenafilul 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 sildenafil 100 mg, valoarea medie a scăderii maxime a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism a fost de 8,4 mmHg. Valoarea corespunzătoare scăderii tensiunii 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 de GMPc din musculatura netedă vasculară. La voluntarii sănătoși, dozele orale unice de până la sildenafil 100 mg nu au produs niciun efect semnificativ clinic asupra ECG.

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de sildenafil 100 mg efectuat la 14 pacienți cu coronaropatii severe (stenoză >70% pe cel puțin o arteră coronară), tensiunile arteriale medii de repaus sistolică și diastolică 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, placebo controlat, de evaluare a toleranței la efort fizic, au fost evaluați 144 pacienți cu disfuncție erectilă și angină cronică stabilă tratată în mod regulat cu medicație antianginoasă (exceptând nitrații). Rezultatele au demonstrat că nu există nicio diferență clinic semnificativă 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, discriminarea 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 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 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 datorită reacțiilor adverse a fost mică și comparabilă cu cea observată la placebo. În toate studiile clinice, proporțiile pacienților care au raportat îmbunătățiri în urma 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 pe termen lung s-a observat menținerea siguranței și eficacității tratamentului cu sildenafil.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru medicamente a derogat de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu medicamentul de referință conținând sildenafil la copii și adolescenți, pentru tratamentul disfuncției erectile. A se vedea pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafilul se absoarbe rapid. După o doză orală administrată 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 administrare orală este de 41% (între 25–63%). După administrare orală, ASC și C_{max} ale sildenafilului cresc proporțional cu doza în intervalul de dozaj 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 scădere 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 o doză orală unică de 100 mg, media concentrației plasmatice totale maxime pentru sildenafil 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 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 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 al sildenafilului și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de aproximativ 50% din cea a medicamentului netransformat. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 40% din cele observate la sildenafil. 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 administrare, 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 mic al sildenafilului, observându-se creșteri de aproximativ 90% ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18–45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcție de vârstă, creșterea concentrațiilor plasmatice de sildenafil liber a fost de aproximativ 40%.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze orale unice de sildenafil 50 mg la voluntarii cu insuficiență renală ușoară sau 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 voluntarii de aceeași vârstă, dar fără afectare 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 și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} pentru metabolitul 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 și 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 studiilor convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate, de potențial carcinogen și de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării nu au demonstrat existența unui risc special asociat utilizării la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polacrilină potasică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Lactoză monohidrat
Povidonă K-30 (E1201)
Aspartam (E951)
Croscarmeloză sodică (E466)
Aromă de mentă (conține: maltodextrină, amidon modificat (E1450) și ulei de mentă)
Stearat de magneziu
Hidroxid de potasiu (pentru ajustarea pH-ului) sau
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

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 temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC transparent/PCTFE – Al în cutii cu 2 ,4 ,8 sau 12 comprimate masticabile.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44B, sector 3, București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9452/2016/01-02-03-04

9453/2016/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019