

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vizarsin Q-Tab 50 mg comprimate orodispersabile
Vizarsin Q-Tab 100 mg comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

50 mg: fiecare comprimat orodispersabil conține 50 mg de sildenafil.
100 mg: fiecare comprimat orodispersabil conține 100 mg de sildenafil.

Excipienți cu efect cunoscut:

50 mg: fiecare comprimat orodispersabil conține 0,75 mg aspartam (E 951) și 0,0175 sorbitol (E 420).

100 mg: fiecare comprimat orodispersabil conține 1,5 mg aspartam (E 951) și 0,035 mg sorbitol (E 420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate orodispersabile

Comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu incluziuni posibile de culoare mai întunecată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vizarsin Q-Tab este indicat pentru 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 medicamentul Vizarsin® Q-Tab® să fie eficient, este necesară stimularea sexuală.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare la adulți

Doza recomandată este de 50 mg sildenafil, administrată cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 100 mg sildenafil sau poate fi scăzută la 25 mg sildenafil. Doza maximă recomandată este de 100 mg sildenafil. Frecvența maximă de administrare recomandată este o dată pe zi. Dacă Vizarsin Q-Tab este administrat în timpul mesei, instalarea efectului se face mai lent, decât atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar (vezi pct.5.2).

Categorii speciale de pacienți

Administrarea la vârstnici

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

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală

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

Deoarece clearance-ul sildenafilului este scăzut la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei $<$ 30 ml/min) trebuie luată în considerare o doză de 25 mg. În funcție de eficacitate și toleranță, doza poate fi crescută la 50 mg și 100 mg.

Administrare la pacienții cu insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu, ciroză), clearance-ul sildenafilului este scăzut, se recomandă o doză de 25 mg. În funcție de eficacitate și toleranță, doza poate fi crescută la 50 mg și 100 mg.

Administrare la copii și adolescenți

Vizarsin Q-Tab nu este indicat la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Administrare la pacienții aflați în tratament cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, pentru care nu se recomandă administrarea concomitentă cu sildenafil (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 minimaliza posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, pacienții trebuie să fie stabilizați hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante, înainte de a iniția tratamentul cu sildenafil. În plus, trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu 25 mg de sildenafil (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Pentru uz oral.

Comprimatul orodispersabil trebuie plasat în cavitatea bucală pe limbă, unde este rapid dispersat în salivă, deci poate fi înghițit ușor. Comprimatul poate fi luat cu sau fără lichid. Recuperarea comprimatului intact din cavitatea bucală este dificilă. Deoarece comprimatul orodispersabil este fragil, acesta trebuie administrat imediat după deschiderea blisterului.

Comprimatele orodispersabile pot fi utilizate ca alternativă pentru Vizarsin Q-Tab comprimate filmate la pacienții care prezintă dificultăți la înghițirea comprimatelor filmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/ guanozină monofosfat ciclic (cGMP) (vezi pct.5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensive ale nitraților și, de aceea administrarea concomitentă 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 ar fi riociguat, este contraindicată, deoarece poate duce la hipotensiune 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 afecțiuni cardiovasculare severe cum sunt angina instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Vizarsin Q-Tab este contraindicat la pacienții care și-au pierdut vederea 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 PDE5 (vezi pct.4.4).

Siguranța tratamentului cu sildenafil nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți și, de aceea, utilizarea sa în aceste cazuri este contraindicată: insuficiență hepatică severă, hipotensiune arterială (tensiune arterială < 90/50 mmHg), antecedente recente de accident vascular cerebral sau de infarct miocardic și de afecțiuni ereditare degenerative ale retinei, cum este retinita pigmentară (o minoritate dintre acești pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de a iniția tratamentul, trebuie evaluate antecedentele medicale și trebuie efectuat un examen fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina cauzele posibile.

Factorii de risc cardiovascular

Înainte de a iniția orice tratament pentru disfuncție erectilă, medicul 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 sildenafilul, medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond pot prezenta reacții adverse datorate efectelor vasodilatatoare, mai ales asociat cu activitatea sexuală. Pacienții cu susceptibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstrucție a tractului de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindrom rar de atrofiie sistemică multiplă, manifestat ca disfuncție severă a controlului autonom al presiunii arteriale.

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

Reacții adverse cardiovasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină instabilă, moarte cardiacă subită, aritmie ventriculară, hemoragie cerebrovasculară, accident ischemic tranzitor, hipertensiune și hipotensiune arterială au fost raportate după punerea pe piață, în asociere cu utilizarea sildenafilului. Majoritatea, dar nu toți acești pacienți prezentau factori de risc cardiovascular pre-existenți. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau imediat după actul sexual, iar câteva au fost raportate ca apărând imediat după utilizarea sildenafilului fără activitate sexuală. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Priapism

Medicamentele utilizate pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, trebuie să fie utilizate cu precauție la pacienții cu deformare anatomică a penisului (cum sunt angularea, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții care au afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafilul 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 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 Vizarsin Q-Tab și să se adreseze imediat medicului (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu ritonavir

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

Administrarea concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafilul la pacienți aflați în tratament 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.

Efecte 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

Vizarsin Q-Tab nu este indicat femeilor.

Excipienți

Vizarsin Q-Tab conține aspartam (E951), o sursă de fenilalanină, poate fi dăunător pentru persoanele cu fenilcetonurie.

Vizarsin Q-Tab conține sorbitol (E420). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză 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 în principal mediată de citocromul P450 (CYP) izoformele 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

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

Administrarea concomitentă cu inhibitorul proteazei HIV ritonavir, care este și un inhibitor puternic al citocromului P450, la starea de echilibru (500 mg de două ori pe zi) cu sildenafil (100 mg în doză unică) a determinat creșterea cu 300% (de 4 ori) a C_{max} (concentrației maxime) a sildenafilului și cu 1,000% (de 11 ori) a ASC (aria de sub curba concentrației în funcție de timp). La 24 de ore, concentrația plasmatică de sildenafil a fost încă de aproximativ 200 ng/ml, comparativ cu aproximativ 5 ng/ml când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Acesta este în concordanță cu efectele marcate ale ritonavirului pe un spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica ritonavirului. Pe baza acestor rezultate farmacocinetice administrarea concomitentă de sildenafil cu ritonavir nu este recomandată (vezi pct.4.4) și în niciun caz doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg într-un interval de 48 de ore.

Administrarea concomitentă cu inhibitorul proteazei HIV saquinavir, inhibitor al CYP3A4, la starea de echilibru (1200 mg de trei ori pe zi) cu sildenafil (100 mg doză unică) 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 cu eritromicina, un inhibitor specific 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 (50 mg zilnic 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 metaboli circulanți. La voluntarii sănătoși, cimetidina (800 mg), inhibitor al citocromului P450 și inhibitor nespecific al CYP3A4, la administrarea concomitentă cu sildenafil (50 mg) a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice a sildenafilului.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 implicat în metabolismul de la nivelul peretelui intestinal și poate determina 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 administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recapării serotoninei, antidepressivul triciclic), 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 inductori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina, 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 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 nitrat. Datorită nitrului din compoziție, este posibil să apară interacțiune puternică cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii *in vitro*

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoformelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 (IC₅₀ >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 substratelor 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 dovedit că acesta potențează efectele hipotensive ale nitraților și, de aceea, administrarea concomitentă cu donori de oxid nitric sau cu orice formă de nitrați este contraindicată (vezi pct.4.3).

Riociguat: Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale sistemice atunci când inhibitorii ai PDE5 au fost combinați cu riociguat. În studiile clinice, sa demonstrat că riociguat crește efectele hipotensive ai inhibitorilor PDE5.

În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Este contraindicată utilizarea concomitentă de riociguat cu inhibitori a PDE5, inclusiv sildenafil (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 posturală 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, blocați beta-adrenergici, IEC, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocați ai neuronilor adrenergici, blocați ai canalelor de calciu, blocați 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 sub 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 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).

Sildenafil (100 mg) nu a influențat farmacocinetica la starea de echilibru a 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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Vizarsin Q-Tab 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 100 mg sildenafil nu au fost observate modificări ale motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct. 5.1).

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

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele sildenafilului 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. Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiile clinice la pacienții care au primit sildenafilul au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsia, congestia nazală, amețea, greață, bufeuri, tulburări de vedere, cianopsie și vedere încetoșată.

Reacțiile adverse în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată mai mare de 10 ani. Deoarece nu toate reacțiile adverse sunt raportate Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață și incluse în baza de date de siguranță, frecvențele de apariție a acestor reacții nu pot fi determinate cu 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 ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Infecții și infestări			Rinită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețea	Somnolență, Hipoestezie	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive*, Recurența crizelor convulsive*, Sincopă
Tulburări		Perturbări ale	Tulburări de	Neuropatie

oculare		percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere înțeșată	lăcrimare***, Dureri oculare, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Luminozitate vizuală, Conjunctivită,	optică anterioară ischemică arteritică (NOAIN) *, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică A fecțiuni 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, Sensație anormală în ochi, Edem al pleoapelor, 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, Congestia sinusurilor	Senzație de constricție în gât, Edem nazal, Uscăciunea mucoasei nazale
Tulburări gastrointestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastroesofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Uscăciunea mucoasei bucale	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupecție cutanată tranzitorie	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, Dureri ale extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Hemoragie peniană, Priapism,* Hematospermie, Erecție 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. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

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

Tratament

În caz de supradozaj, trebuie adoptate măsurile standard de susținere, în funcție de caz. Deoarece sildenafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină, dializa renală nu crește clearance-ul sildenafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse urologice; medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. Cod 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 umani, 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 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 particular, sildenafilul are o selectivitate de peste 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 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 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 100 mg sildenafil nu au produs nici un efect semnificativ clinic asupra ECG.

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale unei doze orale unice de 100 mg sildenafil efectuat la 14 pacienți cu boli coronariene 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, controlat cu placebo 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 100 mg sildenafil, 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 nici un efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast. Într-un studiu clinic controlat cu placebo la un număr mic de pacienți cu diagnostic stabilit de degenerescență maculară precoce legată de vârstă (n=9), sildenafilul (doză unică de 100 mg) nu a produs modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, discriminarea culorilor la simularea luminilor de trafic, perimetrul Humphrey și fotostresul).

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală a unei doze unice de 100 mg sildenafil 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 post-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 din cauza 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.

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 Cmax 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 Tmax și o reducere medie de 29% a Cmax.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (Vd) 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 concentrație plasmatice maxime pentru sildenafilul liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația totală ale 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 al 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 activ 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 50 mg sildenafil 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 Cmax ale metabolitului N–demetil au crescut cu 126%, respectiv cu 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 Cmax cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale Cmax pentru metabolitul N–demetil au fost crescute semnificativ, cu 79%, respectiv cu 200%.

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 Cmax (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, studiile de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogenic 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

Hidroxipropilceluloză (E463)
Manitol (E421)
Aspartam (E951)
Neohesperidin-dihidrochalcon (E959)
Aromă de mentă creață
Aromă de mentă (conține sorbitol (E420))
Cros повідonă
Silicat de calciu
Stearat de magneziu (E572)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC//PET/Al: 1 sau 2 comprimate orodispersabile (1 sau 2 blistere a câte 1 comprimat) în cutie.

Blistere din OPA/Al/PVC//PET/Al: 4 comprimate orodispersabile (1 blister a câte 4 comprimate) în cutie.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

21712

21711

9. DATA AUTORIZĂRII

01.06.2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>