

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIASIL 50 mg comprimate filmate

VIASIL 100 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*VIASIL 50 mg*

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

*VIASIL 100 mg*

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

*Descriere:* comprimate filmate de culoare albastră, biconvexe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Disfuncție erectilă, caracterizată prin incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană, suficientă pentru un act sexual satisfăcător. Pentru o acțiune eficientă a sildenafilului este necesară stimularea sexuală.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Viasil comprimate filmate se administrează pe cale orală.

##### *Administrare la adulți*

Pentru majoritatea pacienților doza recomandată este de 50 mg sildenafil, administrată cu 1 oră înainte de actul sexual. În funcție de eficacitate și toleranța la medicament, doza poate fi mărită până la doza maximă recomandată de 100 mg sau micșorată până la 25 mg sildenafil. Frecvența maximă recomandată de administrare este de 1 administrare pe zi. Timpul până la apariția acțiunii medicamentului poate crește odată cu aportul de alimente în comparație cu administrarea în perioada de repaus alimentar.

##### Grupe speciale de pacienți

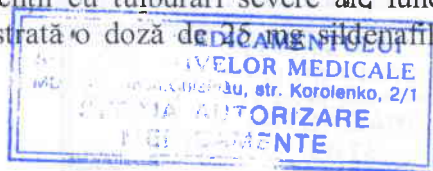
##### *Administrarea la vârstnici*

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu este necesar ajustarea dozelor.

##### *Administrarea la pacienți cu tulburări ale funcției renale*

La pacienții cu tulburări ale funcției renale de gravitate ușoară și moderată (clearance-ul creatininei în intervalul 30-80 ml/min) nu este necesară ajustarea dozelor.

În legătură cu scăderea clearance-ului sildenafilului la pacienții cu tulburări severe ale funcției renale (clearance-ul creatininei <30 ml/min), trebuie administrată o doză de 25 mg sildenafil. În



funcție de eficacitate și tolerabilitate, dozei de medicament, dacă este necesar, poate fi crescută treptat la 50 mg sau până la 100 mg.

#### *Administrarea la pacienți cu tulburări ale funcției hepatice*

Deoarece la pacienții cu tulburări ale funcției hepatice (de exemplu, pacienți cu ciroză hepatică) clearance-ul sildenafilului este redus, se recomandă utilizarea unei doze de 25 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza de medicament, dacă este necesar, poate fi crescută treptat la 50 mg sau până la 100 mg.

#### *Administrarea la pacienții care utilizează alte medicamente*

Cu excepția ritonavirului, care nu este recomandat să fie administrat concomitent cu sildenafil, la pacienții care administrează concomitent inhibitori ai CYP3A4 trebuie evaluată posibilitatea de administrare a medicamentului în doză inițială de 25 mg.

Pentru a minimiza riscul de hipotensiune ortostatică, starea pacienților care utilizează alfa-adrenoblocante trebuie stabilizată înainte de utilizarea sildenafilului. În plus, în astfel de cazuri, se recomandă inițierea administrării sildenafilului cu doza de 25 mg.

#### *Administrarea la copii*

Viasil nu este indicat pentru administrare la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/guanozin monofosfat ciclic (GMPc), s-a demonstrat că sildenafilul potențează efectele hipotensoare ale nitraților și, ca urmare, 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.

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).

Administrarea de sildenafil este contraindicată 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.

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale**

Pentru diagnosticarea disfuncției erectile, determinarea potențialilor factori cauzali și alegerea unui tratament adecvat, trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic aprofundat.



### *Factori de risc cardiovasculari*

Activitatea sexuală prezintă un anumit risc în prezența bolilor cardiovasculare, de aceea înainte de a începe orice tratament pentru disfuncția erectilă, medicul poate considera necesar efectuarea unei examinări a sistemului cardiovascular al pacientului. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”). Înainte de a prescrie sildenafil, medicul trebuie să evalueze cu atenție riscul unor posibile efecte adverse a acțiunii vasodilatatoare la pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, în special în asociere cu activitatea sexuală. Sensibilitate crescută la medicamentele vasodilatatoare a fost observată la pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) și, de asemenea, la cei cu sindrom rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al tensiunii arteriale.

Viasil potențează efectul hipotensor al nitraților (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

În perioada de monitorizare după plasarea 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 cardiovasculari preexistenți. Multe dintre evenimentele adverse menționate 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 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 pacienții 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. Dacă o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Dacă în cazul apariției priapismului nu sunt întreprinse imediat măsurile de urgență, există riscul deteriorării țesutului penian și apariției impotenței permanente.

### *Administrarea concomitentă a altor inhibitori de PDE5 sau a altor tratamente pentru disfuncția erectilă*

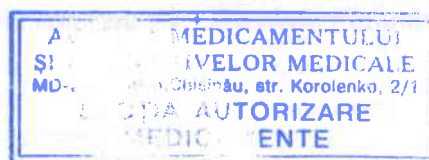
Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alți inhibitori de PDE5 sau cu alte medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonară care conțin sildenafil (Revatio) sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor 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 „Reacții adverse”). Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), o afecțiune rară, au fost raportate spontan și într-un studiu observațional și au avut legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8 „Reacții adverse”).

Pacienții trebuie avertizați că, în caz de afectare bruscă a vederii, trebuie să întrerupă administrarea sildenafilului și să se adreseze imediat la medic (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

### *Administrarea concomitentă cu ritonavir*





Nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului cu ritonavir (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”).

#### *Administrarea concomitentă cu alfa-adrenoblocante*

Deoarece administrarea concomitentă a sildenafilului și alfa-adrenoblocantelor poate determina hipotensiune arterială simptomatică la unii pacienți susceptibili, sildenafilul trebuie indicat cu precauție la pacienții care administrează alfa-adrenoblocante (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). Apariția acesteia este mai probabilă în primele 4 ore de la administrarea unei doze de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale ortostatice, tratamentul cu sildenafil poate fi inițiat numai la pacienții stabiliți hemodinamic aflați sub tratamentul cu alfa-adrenoblocante. Trebuie avută în vedere, de asemenea, inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (vezi pct. 4.2 „Doze și modul de administrare”). În plus, medicii trebuie să informeze pacienții despre acțiunile care trebuie întreprinse în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială ortostatică.

#### *Efecte asupra coagulării sângelui*

Studiile efectuate pe trombocite 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 de coagulare sau ulcer peptic activ, de aceea, sildenafilul trebuie administrat la această grupă de pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial.

#### *Administrarea la femei*

Acest medicament nu este indicat pentru utilizare la femei.

#### *Excipienți*

Deoarece Viasil conține lactoză, acest medicament nu trebuie administrat la bărbații cu afecțiuni ereditare rare: galactozemie ereditară, deficit de lactază, sindrom de malabsorbție a glucozei/galactozei.

Datorită faptului că în compoziția filmului comprimatelor se conține colorantul azoic E110, este posibilă apariția reacțiilor alergice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

#### *Studii in vitro*

Sildenafilul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimelor citocromului P450 (CYP) 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibarea acestor izoenzime hepatice pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inducerea acestor izoenzime pot crește 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 izoenzimei CYP3A4 (cimetidină, ketoconazol, eritromicină). Deși nu s-a înregistrat o creștere a incidenței evenimentelor adverse la administrarea concomitentă a sildenafilului cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4, la acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale de 25 mg sildenafil.

La starea de echilibru, administrarea concomitentă de sildenafil, în doză unică (100 mg) cu ritonavir (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV, care este și un inhibitor puternic al citocromului P450, 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 datelor farmacocinetice rezultă că administrarea concomitentă de sildenafil și ritonavir nu este recomandată 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 a unei doze unice de sildenafil (100 mg) cu saquinavir (în doză de 1200 mg de trei ori pe zi), un inhibitor al proteazei HIV și al izoenzimei CYP3A4 a determinat creșterea cu 140% a  $C_{max}$  a sildenafilului și cu 210% a ASC pentru sildenafil. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica saquinavirului. Este posibil ca inhibitori mai puternici ai CYP3A4 cum sunt ketoconazolul și itraconazolul să aibă efecte mai importante.

La starea de echilibru, administrarea concomitentă a unei doze unice de sildenafil (100 mg) 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 ASC pentru sildenafil. Administrarea de azitromicină (în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) la voluntari sănătoși de sex masculin, nu a avut niciun efect asupra ASC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau ale principalilor metaboliți circulanți. La voluntari sănătoși, administrarea de cimetidină (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 și un inhibitor nespecific al CYP3A4, concomitent cu sildenafil (50 mg), a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice a sildenafilului.

Sucul de grapefruit este un inhibitor slab al CYP3A4 și poate duce la o creștere mică a concentrației plasmatice a sildenafilului.

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

Datele farmacocinetice din studiile clinice au aratat ca inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina), 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), blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau inductori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele) nu afectează farmacocinetica sildenafilului.

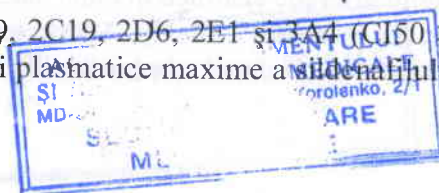
Într-un studiu efectuat la voluntari bărbați sănătoși, administrarea concomitentă a antagonistului de endotelină, bosentan (inductor moderat al izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9 și posibil al CYP2C19), la starea de echilibru (125 mg de două ori pe zi) și sildenafil la starea de echilibru (80 mg de 3 ori pe 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 ale sildenafilului.

Nicorandilul are proprietăți de activator al canalelor de potasiu și acțiune de tip nitrat. Nitratul din componența nicorandilului are potențial de a determina interacțiuni semnificative clinic cu sildenafilul.

#### Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

##### *Studii in vitro*

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ( $IC_{50} > 150$  micromoli) ale citocromului P450. La atingerea concentrației plasmatice maxime a sildenafilului de





aproximativ 1 micromol, realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca sildenafilul să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime. Nu sunt disponibile date referitoare la interacțiunile dintre sildenafil și inhibitori nespecifici ai fosfodiesterazelor cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

#### *Studii in vivo*

În concordanță cu efectele cunoscute asupra căii oxid nitric/ GMPC, s-a demonstrat că sildenafilul 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.

#### *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.

Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu alfa-adrenoblocante poate determina la unii pacienți susceptibili hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să apară în primele 4 ore după administrarea dozei de sildenafil. În 3 studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-adrenoblocantul 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) stabiliți 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 stabiliți sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială posturală simptomatică. Aceste raportări au inclus amețeli, 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 alcoolemiei maxime de 80 mg/dl.

La pacienții care au administrat sildenafil, nu s-a observat nicio modificare a profilului reacțiilor adverse în comparație cu placebo, la administrarea concomitentă cu un medicament antihipertensiv aparținând uneia din următoarele clase: diuretice, beta-adrenoblocante, inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocanți ai neuronilor adrenérgici, blocanți ai canalelor de calciu sau alfa-adrenoblocante. 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 voluntarii sănătoși.

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 cu 49,8% a ASC și o creștere de 42% a  $C_{max}$  a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sildenafilul nu este indicat pentru utilizare la femei.

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la gravide sau femei 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.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și 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 acțiunea medicamentului asupra organismului, 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, care au administrat acest medicament în cadrul a 74 de studii clinice dublu orb controlate cu placebo. În studiile clinice, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții care au administrat sildenafil au fost cefaleea, eritemul facial, dispepsia, congestia nazală, amețelile, greața, bufeurile, tulburările de vedere, cianopsia și tulburările de percepție a culorilor.

Frecvența reacțiilor adverse este stabilită utilizând următoarea convenție: *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  $< 1/1000$ ), *foarte rare* ( $< 1/10000$ ), *cu frecvență necunoscută* (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

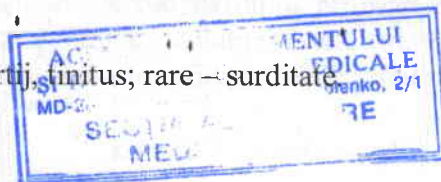
*Infecții și infestări:* mai puțin frecvente – rinită.

*Tulburări ale sistemului imunitar:* mai puțin frecvente – hipersensibilitate.

*Tulburări ale sistemului nervos:* foarte frecvente – cefalee; frecvente – amețeli; mai puțin frecvente – somnolență, hipoestezie; rare – tulburări acute ale circulației cerebrale, accident ischemic tranzitoriu, crize convulsive\*, recurența crizelor convulsive\*, sincopă.

*Tulburări oculare:* frecvente – perturbări ale percepției culorilor (cloropsie, cromatopsie, cianopsie, eritropsie, xantopsie), tulburări de vedere, vedere încețoșată; mai puțin frecvente – tulburări de lăcrimare (ochi uscat, tulburări lacrimale, hiperlacrimație), dureri oculare, fotofobie, fotopsie, hiperemie oculară, luminozitate vizuală, conjunctivită; rare – neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică\*, 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:* mai puțin frecvente – vertij, sinitis; rare – surditate.





*Tulburări cardiace:* mai puțin frecvente – tahicardie, palpitații; rare – moarte cardiacă subită\*, infarct miocardic, aritmie ventriculară\*, fibrilație atrială, angină instabilă.

*Tulburări vasculare:* frecvente – hiperemia pielii, bufeuri; mai puțin frecvente – hipertensiune arterială, hipotensiune arterială.

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:* frecvente – congestie nazală; mai puțin frecvente – epistaxis, congestia sinusurilor nazale; rare – senzație de constricție în gât, edem nazal, uscăciunea mucoasei nazale.

*Tulburări gastro-intestinale:* frecvente – greață, dispepsie; mai puțin frecvente – boală de reflux gastro-esofagian, vărsături, dureri în etajul abdominal superior, uscăciunea mucoasei bucale; rare – hipoestezie orală.

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:* mai puțin frecvente – erupție cutanată tranzitorie; rare – sindrom Stevens-Johnson\*, necroliză epidermică toxică\*.

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:* mai puțin frecvente – mialgie, dureri ale extremităților.

*Tulburări renale și ale căilor urinare:* mai puțin frecvente – hematurie.

*Tulburări ale aparatului genital și sânului:* rare – hemoragie peniană, priapism\*, hematospermie, erecție prelungită.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:* mai puțin frecvente – durere toracică, oboseală, senzație de căldură; rare – iritabilitate.

*Investigații diagnostice:* mai puțin frecvente – creștere a frecvenței cardiace.

\* Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață.

#### **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.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

#### **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 lor au fost crescute. Administrarea sildenafilului în 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.

##### *Tratament*





În caz de supradozaj, sunt indicate măsurile standard de susținere. Accelerarea clearance-ului sildenafilului prin hemodializă este puțin probabilă datorită gradului ridicat de legare de proteinele plasmatică și lipsa eliminării medicamentului prin urină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

**Grupa farmacoterapeutică:** Alte produse urologice; medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. Cod ATC: G04B E03.

#### Mecanism de acțiune

Sildenafilul este un medicament destinat pentru administrare 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 și 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.

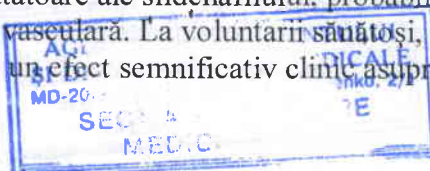
#### Efecte farmacodinamice

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 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. 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 la pacienți s-a administrat sildenafil în condiții de repaus alimentar, pletismografia peniană (cu utilizarea dispozitivului 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 dispozitivul 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 (BCS) (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%. Sildenafilul nu a influențat debitul cardiac și nici fluxul sanguin în arterele coronare stenozate.

Într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo de evaluare a toleranței la efort fizic, care a inclus 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 perturbări ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde). Aceste perturbări au dispărut complet 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 influențează 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), administrarea sildenafilului (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, administrarea orală a unei doze unice de 100 mg sildenafil nu a influențat asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor).

#### 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. Studiile au inclus următoarele grupe de pacienți: 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 „Contraindicații”).

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. Siguranța și eficacitatea tratamentului cu sildenafil sunt confirmate de rezultatele studiilor pe termen lung.

#### Copii și adolescenți

Vezi pct. 4.2 „Doze și modul de administrare” 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,  $C_{max}$  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 dozelor recomandate (25-100 mg). În cazul în care comprimatele filmate sunt administrate odată cu alimentele, viteza de absorbție a sildenafilului scade, cu o creștere medie de 60 minute a  $T_{max}$  și o reducere medie de 29% a  $C_{max}$ . Farmacocinetica este liniară în intervalul dozelor 25-100 mg.

### 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 (coeficientul de variație - 40%). 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).

Atunci când concentrația sildenafilului a fost determinată în sperma voluntarilor sănătoși, la 90 de minute după administrarea medicamentului, s-a determinat că mai puțin de 0,0002% (o medie de 188 ng) din doza administrată pătrunde în spermă.

### 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. Acțiunea de inhibare a PDE5 în studiile *in vitro* a fost de aproximativ 50% din cea al sildenafilului. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 40% din cele determinate pentru 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).

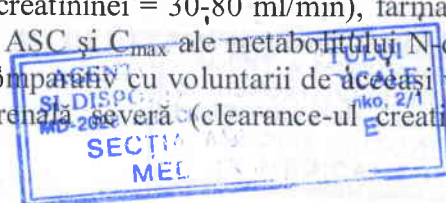
### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

La voluntarii vârstnici sănătoși (65 ani sau peste), clearance-ul sildenafilului a fost redus, iar concentrațiile plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului activ N-demetil a fost cu aproximativ 90% mai mare, 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 (în doze de 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. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30





ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC (100%) și a  $C_{max}$  (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%, în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.

#### *Insuficiență hepatică*

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (clasele 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**

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină

Amidon de cartofi

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Opadry II albastru (talc, polietilenglicol, dioxid de titan, alcool polivinilic, E110, E132, E133).

### **6.2 Incompatibilități**

Vezi pct. „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la loc uscat, ferit de lumină și temperaturi sub 25°C.

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Câte 2, 4 sau 10 comprimate în blistere din PVC/fole de aluminiu. Câte 1 blister împreună cu prospectul pentru utilizator/pacient în cutie de carton.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

Lekpharm SRL

str. Minskaya 2a, or. Logoisk 223141,

Republica Belarus

Tel./fax: (01774)-53801,

e-mail: office@lekpharm.by

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

25151

25150



**9. DATA AUTORIZĂRII**

05.12.2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2018

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

