

PFIZER GLOBAL PHARMACEUTICALS
PFIZER INC.
LOCAL PRODUCT DOCUMENT
Product Document Title: Sildenafil citrate
Country: Romania
Reference Core Document Number: EU SmPC No. 0
Reference Core Document Date: April 27, 2005
Supercedes: August 13, 2004

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

VIAGRA 50 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține sildenafilul 50 mg sub formă de citrat de sildenafil.

Pentru excipienți a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimatele de 50 mg sunt acoperite cu un film albastru, au formă romboidală, sunt marcate cu "PFIZER" pe una dintre fețe și cu "VGR 50" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Pentru ca medicamentul VIAGRA să fie eficace este necesară stimularea sexuală.

4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele VIAGRA se administrează pe cale orală.

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 VIAGRA se administrează în timpul mesei, instalarea efectului se face mai lent decât atunci când se administrează *à jeun* (a se vedea pct. 5.2).

Administrare la vârstnici

Nu este necesară modificarea dozei la vârstnici.

Administrare la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30 - 80 ml/min) se recomandă aceleași doze ca cele prezentate la subpct. *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 25 mg sildenafil. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 50 mg sildenafil sau 100 mg sildenafil.

Administrare la pacienții cu insuficiență hepatică

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

Administrare la copii

VIAGRA nu este indicată la persoanele 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 (a se vedea pct. 4.4), la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP3A4 (a se vedea pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg sildenafil.

Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale posturale, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. În plus, trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (a se vedea secțiunile 4.4 și 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (a se vedea 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 amid) sau cu orice formă de nitrați.

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).

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 (tensiune 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

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.

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 (a se vedea 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 legate de 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 atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

VIAGRA potențează efectul hipotensor al nitraților (a se vedea pct. 4.3).

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea VIAGRA, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, angina 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 VIAGRA și fără desfășurarea actului sexual. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Medicamentele folosite 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).

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

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

Se recomandă prudență când se administrează sildenafil la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece la unii pacienți administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (a se vedea 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 stabilizați 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 (a se vedea secțiunea 4.2). În plus, medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

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.

VIAGRA nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii *in vitro*

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de citocromul P450 (CYP) prin izoenzimele 3A4 (calea majoră) și 2C9 (calea minoră). 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 izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketoconazol, eritromicină, cimetidină). 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 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 (a se vedea pct. 4.4) și că în nici un caz doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg într-un interval de 48 ore.

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

La starea de echilibru, când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicina (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor specific al

CYP3A4, s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat 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 principalilor metaboliți circulanți. La voluntari 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 grapefruit 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 interacțiuni 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 recaptării serotoninei, antidepressivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanți ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele).

Nicorandil este un hibrid între un agent de deschidere a canalelor de potasiu și nitrat. Datorită nitratului din compoziție, interacțiunea puternică cu sildenafilul este posibilă.

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 VIAGRA 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 (a se vedea 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 forme de nitrați (a se vedea 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 (a se vedea 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) 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 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, blocante beta-adrenergice, 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 coadministrat 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 (a se vedea 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.

4.6 Sarcina și alăptarea

VIAGRA nu este indicat pentru utilizare la femei.

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

4.7 Efecte 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

În studiile clinice controlate cu placebo, pentru regimul de dozaj recomandat, au fost raportate reacții adverse (cu incidență $\geq 1\%$). Reacțiile adverse au fost ușoare până la moderate, iar incidența și severitatea lor au crescut cu doza. În studiile folosind doze fixe, dispepsia (12%) și tulburările de vedere (11%) au fost mai frecvente la 100 mg decât la doze mai mici. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și înroșirea feței (a se vedea Tabelul 1).

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: $< 1/10000$

Tabelul 1			
Clasificarea pe organe, conform sistemului MedDRA	REAȚIA ADVERSĂ	Sildenafil (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
Tulburări ale sistemului nervos			
<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee	10,8	2,8
<i>Frecvente</i>	Amețeli	2,9	1,0
Tulburări oculare			
<i>Frecvente</i>	Tulburări vizuale (scăderea pragului de percepție a luminii, vedere încetoșată)	2,5	0,4
<i>Frecvente</i>	Cromatopsie (moderată și tranzitorie, percepție hipercromă a imaginilor)	1,1	0,03
Tulburări cardiace			
<i>Frecvente</i>	Palpitații	1,0	0,2
Tulburări vasculare			
<i>Foarte frecvente</i>	Înroșirea feței	10,9	1,4
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
<i>Frecvente</i>	Congestie nazală	2,1	0,3
Tulburări gastro-intestinale			
<i>Frecvente</i>	Dispepsie	3,0	0,4

Când sildenafilul a fost administrat mai frecvent decât în regimul de dozaj recomandat au fost raportate dureri musculare.

În cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate mai puțin frecvent sau rareori următoarele evenimente adverse (Tabelul 2):

Tabelul 2	
Tulburări imune	Reacții de hipersensibilitate
Tulburări oculare	Dureri oculare Ochi roșii/Eritem ocular
Tulburări cardiace	Tahicardie, aritmie ventriculară, infarct miocardic, angină instabilă, moarte subită de cauză cardiacă (a se vedea pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (a se vedea punctele 4.4 și 4.5), hipertensiune arterială, epistaxis, sincopă, hemoragie

	cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitoriu (a se vedea pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate
Tulburări de reproducere și ale glandei mamare	Erecții prelungite, priapism

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, înroșirea feței, amețeli, dispepsie, congestie nazală, tulburări de vedere) a fost crescută.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile. Cod ATC: G04B E03.

Sildenafilul este un tratament oral al disfuncției erectile. Sildenafilul determină un răspuns natural la un stimul sexual, normalizând funcția erectilă prin creșterea fluxului sanguin la nivelul penisului.

Mecanismul fiziologic responsabil pentru erectia penisului implică eliberarea de oxid nitric (NO) în corpii cavernoși 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 corpii cavernoși 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 corpii cavernoși. Sildenafilul influențează erectia prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra corpilor cavernoși umani izolați, 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 corpii cavernoși. De aceea, este necesară stimularea sexuală pentru ca sildenafil să producă efectul său farmacologic dorit.

Studiile efectuate *in vitro* au evidențiat că sildenafilul este selectiv pentru PDE5, care este implicată în procesul de erecție. Efectul său este mai puternic asupra PDE5 decât asupra celorlalte fosfodiesteraze cunoscute. Există o selectivitate de 10 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE6, care este implicată în fototransducția retiniană. La dozele maxime recomandate, selectivitatea este mai mare de peste 80 ori pentru PDE1 și de peste 700 ori 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.

Două studii clinice au fost conduse 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 sildenafilul *à jeun*, 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 folosit 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 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 controlat cu placebo, 144 pacienți cu disfuncție erectilă și angină cronică stabilă tratată regulat cu medicație antianginoasă (fără nitrați) au efectuat efort fizic până la limita de apariție a crizelor anginoase, neînregistrându-se nici o diferență clinic semnificativă între grupul tratat cu sildenafil și cel la care s-a administrat placebo.

La unii subiecți examinați pe baza testului Farnsworth–Munsell pe 100 nuanțe de culoare la 1 oră de la administrarea unei doze de 100 mg sildenafil, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în perceperea culorilor (albastru/verde), iar după 2 ore de la administrarea dozei nu a fost observat nici un efect evident. 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 efectuat la un număr mic de pacienți cu diagnostic precoce de degenerescență maculară legată de vârstă (n=9), sildenafilul (doză unică de 100 mg) nu a produs modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitatea vizuală, grila Amsler, simularea luminilor de trafic pentru discriminarea culorilor, 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.

Informații suplimentare obținute din studiile clinice

În timpul studiilor clinice, sildenafilul a fost administrat la peste 3000 pacienți cu vârste cuprinse între 19 - 87 ani, aparținând următoarelor categorii: vârstnici (21%), pacienți cu hipertensiune arterială (24%), pacienți cu diabet zaharat (16%), ischemie miocardică și alte boli cardiovasculare

(14%), hiperlipidemii (14%), traumatisme ale măduvei spinării (6%), depresie (5%), rezecție transuretrală de prostată (5%), prostatectomie radicală (4%). Următoarele categorii de pacienți nu au fost bine studiate sau au fost excluse din studiile clinice: pacienți cu intervenții chirurgicale pelvine, tratați anterior prin radioterapie, cu insuficiență renală sau hepatică severă și pacienți cu anumite afecțiuni cardiovasculare (a se vedea pct. 4.3).

În studiile efectuate cu doze fixe, 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafilul se absoarbe rapid. După o doză orală administrată *à jeun*, 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 pentru regimurile de dozaj recomandate (25-100 mg).

În cazul în care sildenafilul este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a T_{max} și o reducere medie de 29% a C_{max} .

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând volumul de distribuție în țesuturi. După o doză orală unică de 100 mg, media concentrațiilor plasmatice totale maxime pentru sildenafil este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece, sildenafilul (și principalul său metabolit circulant, N–demetil) este legat în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o medie a concentrațiilor plasmatice maxime pentru sildenafil liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrațiile totale 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 majoră) și CYP2C9 (calea minoră). Prin N–demetilarea sildenafilului rezultă metabolitul circulant major. Acest metabolit are un profil de selectivitate pentru PDE similar cu al

sildenafilului și un profil de potențare *in vitro* pentru PDE5 de aproximativ 50% din cel 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 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 grupuri 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 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 C_{max} 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 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 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 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 preclinice obținute în urma efectuării testelor convenționale, cum sunt studiile farmacologice de siguranță, studiile de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen sau studii de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au demonstrat existența vreunui pericol asociat folosirii la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.

Film: Opadry Blue (OY-LS-20921), Opadry Clear (YS-2-19114-A).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30⁰C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a câte un comprimat filmat.

Cutie cu un blister din PVC/Al a câte 4 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 4 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 4 comprimate filmate.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa

Nu este cazul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer H.C.P. Corporation

235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755

SUA

8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

4400/2004/01-02-03-04

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Reautorizare, Mai 2004

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2005