

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIAGRA 25 mg, comprimate filmate

VIAGRA 50 mg, comprimate filmate

VIAGRA 100 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține citrat de sildenafil echivalent cu sildenafil 25, 50 sau 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

VIAGRA 25 mg comprimate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 0,9 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

VIAGRA 50 mg comprimate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 1,7 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

VIAGRA 100 mg comprimate

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 3,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

VIAGRA 25 mg comprimate

Comprimate filmate albastre, cu formă romboidală, marcate cu “VIAGRA” pe una dintre fețe și cu “VGR 25” pe cealaltă față.

VIAGRA 50 mg comprimate

Comprimate filmate albastre, cu formă romboidală, marcate cu “VIAGRA” pe una dintre fețe și cu “VGR 50” pe cealaltă față.

VIAGRA 100 mg comprimate

Comprimate filmate albastre, cu formă romboidală, marcate cu “VIAGRA” pe una dintre fețe și cu “VGR 100” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

VIAGRA este indicat la bărbați adulți cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

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

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

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 în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil în funcție de necesitate.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu ciroză) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil, în funcție de necesitate.

Copii și adolescenți

VIAGRA nu este indicată la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Administrare la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, situație în care nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului (vezi pct. 4.4), la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg sildenafil.

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

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, nu trebuie administrate la bărbații la care activitatea sexuală nu este indicată (de exemplu pacienți cu tulburări severe cardiovasculare cum sunt angina instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

VIAGRA 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 aceste cazuri: insuficiență hepatică severă, hipotensiune arterială (tensiunea arterială < 90/50 mmHg), antecedente personale recente de accident vascular cerebral sau de infarct miocardic, boli ereditare degenerative cunoscute ale retinei cum este retinita pigmentară (un procent mic dintre acești pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de a recomanda un tratament trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina potențialii factori cauzali.

Factori de risc cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Înainte de a prescrie sildenafil, medicul trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond pot prezenta reacții adverse cauzate de efectele vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstrucție de ejeție a ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindromul rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

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

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea VIAGRA, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de cauză cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitoriu, 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, fără desfășurarea unei activități sexuale. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Priapism

Medicamentele destinate pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la cei cu afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul deteriorării țesutului penian și apariției impotenței permanente.

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

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alți inhibitori de PDE5 sau cu alte tratamente pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) care conțin sildenafil (REVATIO) sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

Efecte asupra vederii

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

Administrarea concomitentă cu ritonavir

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

Administrarea concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafil la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece la unii pacienți administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Aceasta este mai probabilă în primele 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale 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.

Excipienți

Filmul comprimatelor conține lactoză. VIAGRA nu trebuie administrat la bărbații cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Femei

VIAGRA nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de citocromul P450 (CYP) prin izoenzimele 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului 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 (vezi pct. 4.4) și că în nici un caz doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg într-un interval de 48 ore.

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

Când sildenafilul a fost administrat în doza unică de 100 mg concomitent cu eritromicină, un inhibitor moderat al CYP3A4, la starea de echilibru (în doză de 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 nici un efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau ale principalilor metaboliți circulanți. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg) care este un inhibitor al citocromului P450 și 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 interacțiune cu toate medicamentele, studiile de farmacocinetică populaționale au demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat la 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 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 inducitori puternici ai CYP3A4, precum rifampicină, să determine scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Datorită nitratului din compoziție, este posibil să determine o interacțiune puternică cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime de sildenafil de aproximativ $1 \mu M$ realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca VIAGRA să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzyme.

Nu sunt disponibile date privind interacțiunile medicamentoase dintre sildenafil și inhibitori nespecifici de fosfodiesteraze cum sunt teofilina sau dipiridamolul.

Studii in vivo

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitratilor 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 (vezi pct. 4.3).

Riociguat

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

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

beta-adrenergice, IEC, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocante ale neuronilor adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, blocante ale 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 C_{max} a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

VIAGRA 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

VIAGRA are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și 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 după administrarea VIAGRA, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al VIAGRA 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 sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsia, congestia nazală, amețeala, greață, bufeuri, tulburări de vedere, cianopsie și vedere încețoșată.

Reacțiile adverse în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată 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	Amețeală	Somnolență, Hipoestezie	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive*, Recurența crizelor convulsive*, Sincopă
Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere încețoșată	Tulburări de lăcrimare***, Dureri oculare, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Luminozitate vizuală, Conjunctivită	Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) *, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică, Afecțiuni retiniene, Glaucom, Defecte de câmp vizual, Diplopie, Reducerea acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Tulburări ale irisului, Midriază, Halouri, Edem ocular, Umflarea ochilor, Tulburări ale ochilor, Hiperemie conjunctivală, Iritarea ochilor, Senzație anormală în ochi, Edem al pleoapelor, Modificări de culoare ale sclerei
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, Tinitus	Surditate
Tulburări cardiace			Tahicardie, Palpitații	Moarte cardiacă subită*, Infarct miocardic, Aritmie ventriculară*, Fibrilație atrială, Angină instabilă

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
Tulburări vasculare		Hiperemie facială tranzitorie, Bufeuri	Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Congestie nazală	Epistaxis, Congestia sinusurilor	Senzație de constricție în gât, Edem nazal, Uscăciunea mucoasei nazale
Tulburări gastro-intestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Uscăciunea mucoasei bucale	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, Dureri ale extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Hemoragie peniană, Priapism*, Hematospermie, Ereecție prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică, Oboseală, Senzație de căldură	Iritabilitate
Investigații diagnostice			Creșterea frecvenței cardiace	

*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

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.

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: G04B E03.

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 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 erecția prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului izolat de corpi cavernoși 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 corpii cavernoși. 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 electrocardiografei (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 nitratii). 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.

Copii și adolescenți

Agentia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VIAGRA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafilul se absoarbe rapid. După o doză orală administrată în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30–120 minute (cu o medie de 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilității după administrare orală este de 41% (între 25–63%). După administrare orală, ASC și $C_{\max}$ ale sildenafilului cresc proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat (25–100 mg).

În cazul în care sildenafilul este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a $T_{\max}$ și o 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 concentrației plasmatice totale maxime pentru sildenafil este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece sildenafilul (și principalul său metabolit circulant, N–demetil) se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o medie a concentrației plasmatice maxime pentru sildenafilul liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația totală 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 $C_{\max}$ ale metabolitului N–demetil au crescut cu până la

126%, respectiv cu până la 73%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, dar fără afectare renală. Totuși, luând în considerare variabilitatea mare între subiecți, aceste diferențe nu au prezentat semnificație statistică. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC cu 100% și a C_{max} cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200%, respectiv cu 79%.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child–Pugh A și B) clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere a ASC (84%) și C_{max} (47%), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute în urma efectuării studiilor convenționale de siguranță farmacologică, 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

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Lactoza monohidrat
Triacetină
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

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 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

VIAGRA 25 mg, comprimate filmate

Blistere din PVC/Al în cutii cu 2, 4, 8 sau 12 comprimate filmate.

VIAGRA 50 mg, comprimate filmate

Blistere din PVC/Al în cutii sau ambalaje de carton sigilate la căldură cu 2, 4, 8, 12 sau 24 comprimate filmate.

VIAGRA 100 mg, comprimate filmate

Blistere din PVC/Al în cutii cu 2, 4, 8, 12 sau 24 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIAGRA 25 mg, comprimate filmate

EU/1/98/077/002-004

EU/1/98/077/013

VIAGRA 50 mg, comprimate filmate

EU/1/98/077/006-008

EU/1/98/077/014

EU/1/98/077/016-019

EU/1/98/077/024

VIAGRA 100 mg, comprimate filmate

EU/1/98/077/010-012

EU/1/98/077/015

EU/1/98/077/025

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării: 14 Septembrie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIAGRA 50 mg, comprimate orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat orodispersabil conține citrat de sildenafil echivalent cu sildenafil 50 mg.
Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat orodispersabil.

Comprimate orodispersabile albastre, cu formă romboidală, marcate cu “V50” pe una dintre fețe și simple pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

VIAGRA este indicat la bărbați adulți cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

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

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Administrare la adulți

Viagra trebuie administrată la nevoie, cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală. Doza recomandată este de 50 mg administrată pe stomacul gol, deoarece ingestia concomitentă de alimente întârzie absorbția și efectul comprimatului orodispersabil (vezi pct. 5.2).

În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 100 mg. Doza maximă recomandată este de 100 mg. În cazul pacienților care necesită o creștere a dozei la 100 mg, trebuie administrate două comprimate orodispersabile de 50 mg unul după altul fără pauză între ele. Frecvența maximă de administrare recomandată este o dată pe zi. Dacă este necesară o doză de 25 mg, se recomandă utilizarea unui comprimat filmat de 25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil, în funcție de necesitate.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu ciroză) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil, în funcție de necesitate.

Copii și adolescenți

VIAGRA nu este indicată la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Administrare la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, situație în care nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului (vezi pct. 4.4), la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg sildenafil.

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

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Comprimatul orodispersabil trebuie introdus în gură, pe limbă și lăsat să se dezintegreze înainte de a fi înghițit cu sau fără apă. Trebuie luat imediat după scoaterea din blister. În cazul pacienților care necesită un al doilea comprimat orodispersabil de 50 mg pentru a obține o doză de 100 mg, al doilea comprimat trebuie luat după dezintegrarea completă a primului comprimat.

Există o întârziere semnificativă a absorbției atunci când comprimatele orodispersabile sunt administrate împreună cu un prânz bogat în grăsimi, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2). Se recomandă administrarea comprimatelor orodispersabile pe stomacul gol. Comprimatele orodispersabile pot fi administrate cu sau fără apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafil, 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).

VIAGRA 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 aceste cazuri: insuficiență hepatică severă, hipotensiune arterială (tensiunea arterială < 90/50 mmHg), antecedente personale recente de accident vascular

cerebral sau de infarct miocardic, boli ereditare degenerative cunoscute ale retinei cum este retinita pigmentară (un procent mic dintre acești pacienți prezintă tulburări genetice ale fosfodiesterazelor retiniene).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de a recomanda un tratament trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina potențialii factori cauzali.

Factori de risc cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Înainte de a prescrie sildenafil, medicul trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond pot prezenta reacții adverse cauzate de efectele vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstrucție de eiecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindromul rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

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

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea VIAGRA, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de cauză cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitoriu, 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, fără desfășurarea unei activități sexuale. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

Priapism

Medicamentele destinate pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la cei cu afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul deteriorării țesutului penian și apariției impotenței permanente.

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

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alți inhibitori de PDE5 sau cu alte tratamente pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) care conțin sildenafil (REVATIO) sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

Efecte asupra vederii

Au fost raportate spontan cazuri de tulburări vizuale în legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică, o afecțiune rară, au fost raportate spontan și într-un studiu observațional referitor la administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați că, în

eventualitatea apariției subite a oricărei tulburări vizuale, trebuie să nu mai utilizeze VIAGRA și să se adreseze imediat medicului.

Administrarea concomitentă cu ritonavir

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

Administrarea concomitentă cu alfa-blocante

Se recomandă prudență când se administrează sildenafil la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece la unii pacienți administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Aceasta este mai probabilă în primele 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale 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.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Femei

VIAGRA nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de citocromul P450 (CYP) prin izoenzimele 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului 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 (vezi pct. 4.4) și că în nici un caz doza maximă de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg într-un interval de 48 ore.

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

Când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicină, un inhibitor moderat al CYP3A4, la starea de echilibru (în doză de 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 nici un efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau ale principalilor metaboliți circulanți. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg) care este un inhibitor al citocromului P450 și 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 interacțiune cu toate medicamentele, studiile de farmacocinetică populațională au demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu 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), blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat la 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 sildenafil la starea de echilibru (80 mg de 3 ori pe zi) a determinat scăderi de 62,6% și 55,4% ale ASC și respectiv C_{max} pentru sildenafil. Astfel, este de așteptat ca administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4, precum rifampicină, să determine scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Datorită nitratului din compoziție, este posibil să determine o interacțiune puternică cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime de sildenafil de aproximativ $1 \mu M$ realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca VIAGRA să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

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

Studii in vivo

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitratilor 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 (vezi pct. 4.3).

Riociguat

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

Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina la unii pacienți susceptibili hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să apară în primele 4 ore după administrarea dozei de sildenafil (vezi pct. 4.2 și 4.4). În 3 studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafilul (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate 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, blocante beta-adrenergice, IEC, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocante ale neuronilor adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, blocante ale 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 C_{max} a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

VIAGRA 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

VIAGRA are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și 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 după administrarea VIAGRA, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al VIAGRA 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 sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsia, congestia nazală, amețeala, greață, bufeuri, tulburări de vedere, cianopsie și vedere încețoșată.

Reacțiile adverse în cadrul supravegherii după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată 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	Amețeală	Somnolență, Hipoestezie	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive*, Recurența crizelor convulsive*, Sincopă
Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere încețoșată	Tulburări de lăcrimare***, Dureri oculare, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Luminozitate vizuală, Conjunctivită	Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)*, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică, Afecțiuni retiniene, Glaucom, Defecte de câmp vizual, Diplopie, Reducerea acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Tulburări ale irisului, Midriază, Halouri, Edem ocular, Umflarea ochilor, Tulburări ale ochilor, Hiperemie conjunctivală, Iritarea ochilor, Senzație anormală în ochi, Edem al pleoapelor, Modificări de culoare ale sclerei
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, Tinitus	Surditate
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

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 $<1/1000$)
Tulburări gastro-intestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Uscăciunea mucoasei bucale	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, Dureri ale extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului				Hemoragie peniană, Priapism*, Hematospermie, Erectie prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică, Oboseală, Senzație de căldură	Iritabilitate
Investigații diagnostice			Creșterea frecvenței cardiace	

*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

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.

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: G04B E03.

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 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 erecția prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului izolat de corpi cavernoși 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 corpii cavernoși. 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.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VIAGRA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Sildenafilul se absoarbe rapid. După o doză orală administrată în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 30 – 120 minute (cu o medie de 60 minute). Valoarea

medie a biodisponibilității după administrare orală este de 41% (între 25–63%). După administrare orală, ASC și $C_{\max}$ ale sildenafilului cresc proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat (25–100 mg).

În cazul în care comprimatele filmate sunt administrate odată cu alimentele, viteza de absorbție a sildenafilului scade, cu o întârziere medie de 60 minute a $T_{\max}$ și o reducere medie de 29% a $C_{\max}$.

Într-un studiu clinic efectuat la 36 bărbați adulți sănătoși cu vârsta de 45 de ani și peste, s-a observat că administrarea comprimatelor orodispersabile de 50 mg, fără apă este bioechivalentă cu administrarea comprimatelor filmate de 50 mg. În același studiu, valoarea ASC a fost nemodificată, dar $C_{\max}$ medie a fost cu 14% mai mică la administrarea cu apă a comprimatelor orodispersabile de 50 mg, în comparație cu comprimatele filmate de 50 mg.

Atunci când comprimatele orodispersabile sunt administrate împreună cu un prânz bogat în grăsimi, rata de absorbție a sildenafilului este redusă, valoarea medie a $T_{\max}$ este întârziată cu aproximativ 3,4 ore iar $C_{\max}$ medie și ASC sunt reduse cu aproximativ 59% și respectiv 12%, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar a comprimatelor orodispersabile (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând volumul de distribuție în țesuturi. După o doză orală unică de 100 mg, media concentrației plasmatice totale maxime pentru sildenafil este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece sildenafilul (și principalul său metabolit circulant, N–demetil) se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o medie a concentrației plasmatice maxime pentru sildenafilul liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația totală 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 $C_{\max}$ ale metabolitului N-demetil au crescut cu până la 126%, respectiv cu până la 73%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, dar fără afectare renală. Totuși, luând în considerare variabilitatea mare între subiecți, aceste diferențe nu au prezentat semnificație statistică. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC cu 100% și a $C_{\max}$ cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale $C_{\max}$ pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200%, respectiv cu 79%.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Child–Pugh A și B) clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere a ASC (84%) și $C_{\max}$ (47%), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute în urma efectuării studiilor convenționale de siguranță farmacologică, 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

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu, coloidal hidrofob
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Sucraloză
Manitol
Crospovidonă
Polivinil acetat
Povidonă

Aroma conține:
Maltodextrină
Dextrină

Aroma naturală conține:
Maltodextrină
Glicerol (E 422)
Propilenglicol (E1520)

Aroma de lămâie conține:
Maltodextrină
Alfa tocoferol (E307)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu în cutii cu 2, 4, 8 sau 12 comprimate orodispersabile.
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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/077/020-023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării: 14 Septembrie 1998

Data reînnoiri a autorizației: 14 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

VIAGRA 50 mg, filme orodispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare film orodispersabil conține citrat de sildenafil echivalent cu sildenafil 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Film orodispersabil.

Film orodispersabil subțire de culoare roșu-deschis, de aproximativ 24 mm lățime și 32 mm lungime

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

VIAGRA este indicat la bărbați adulți cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

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

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Administrare la adulți

VIAGRA trebuie administrat la nevoie, cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală. Doza recomandată este de 50 mg administrată pe stomacul gol, deoarece ingestia concomitentă de alimente întârzie absorbția și efectul filmului orodispersabil (vezi pct. 5.2).

În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută la 100 mg. Doza maximă recomandată este de 100 mg sildenafil. În cazul pacienților care necesită o creștere a dozei la 100 mg, trebuie administrate două filme orodispersabile de 50 mg unul după altul fără pauză între ele. Frecvența maximă de administrare recomandată este o dată pe zi. Dacă este necesară o doză de 25 mg, se recomandă utilizarea unui comprimat filmat de 25 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil, după cum este necesar.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu ciroză) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză inițială de 25 mg sildenafil. Pe baza eficacității și tolerabilității, doza poate fi crescută treptat până la 50 mg sau 100 mg sildenafil, după cum este necesar.

Copii și adolescenți

VIAGRA nu este indicat pentru utilizare la pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Administrare la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente

Cu excepția ritonavirului, situație în care nu se recomandă administrarea concomitentă a sildenafilului (vezi pct. 4.4), la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.5) trebuie luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 25 mg sildenafil.

Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale ortostatice la pacienții aflați sub tratament cu alfa-blocante, pacienții trebuie să fie stabilizați hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a începe tratamentul cu sildenafil. În plus, trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Săculețul din aluminiu trebuie deschis cu atenție prin dezlipire (nu prin tăiere). Filmul orodispersabil trebuie extras cu ajutorul unui deget uscat, aplicat pe limbă și lăsat să se dizolve cu sau fără apă. În timp ce filmul se dizolvă, saliva poate fi înghițită dar fără a înghiți și filmul. Acesta trebuie utilizat imediat după scoaterea lui din săculeț.

Pacienții care necesită un al doilea film orodispersabil de 50 mg pentru a completa doza până la 100 mg, trebuie să utilizeze al doilea film numai după dizolvarea completă a primului film.

Este de așteptat ca absorbția să fie semnificativ întârziată dacă filmele orodispersabile sunt utilizate în timpul unei mese bogate în grăsimi, comparativ cu repausul alimentar (vezi pct. 5.2). Se recomandă ca filmele orodispersabile să fie utilizate pe stomacul gol. Filmele orodispersabile pot fi administrate cu sau fără apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv sildenafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguatul, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile, inclusiv sildenafilul, nu trebuie administrate la bărbații la care activitatea sexuală nu este indicată (de exemplu pacienți cu tulburări severe cardiovasculare cum sunt angina instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

VIAGRA este contraindicat la pacienții care au pierdut vederea la un ochi din cauza nevritei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.4).

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de a recomanda un tratament trebuie efectuată anamneza și examenul fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a determina potențialele cauze subiacente, înainte de a lua în considerare tratamentul farmacologic.

Factori de risc cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Înainte de a prescrie sildenafil, medicul trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond pot prezenta reacții adverse cauzate de efectele vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstrucție de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindromul rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al tensiunii arteriale.

VIAGRA potențează efectul hipotensor al nitratilor (vezi pct. 4.3).

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea VIAGRA, au fost raportate evenimente cardiovasculare severe, care au inclus infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de cauză cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebrovasculară, accident ischemic tranzitoriu, 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, fără desfășurarea unei activități sexuale. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altor 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 corpilor cavernoși sau boala Peyronie) sau la cei cu afecțiuni predispozante la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

În cadrul experienței cu sildenafil după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de erecție prelungită și priapism. În eventualitatea în care o erecție persistă mai mult de 4 ore, pacientul trebuie să solicite asistență medicală de urgență. Dacă priapismul nu este tratat imediat, există riscul deteriorării țesutului penian și apariției impotenței permanente.

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

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierii sildenafilului cu alți inhibitori de PDE5 sau cu alte tratamente pentru hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) care conțin sildenafil (REVATIO) sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă. De aceea, nu se recomandă folosirea unor astfel de asocieri.

Efecte asupra vederii

Au fost raportate spontan cazuri de deficite de vedere 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 deficiențe de vedere, nu mai trebuie să utilizeze VIAGRA și să ceară imediat sfatul 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 sildenafil la pacienți aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece la unii pacienți administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Aceasta este mai probabilă în primele 4 ore de la administrarea dozei de sildenafil. Pentru a reduce la minimum posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale ortostatice, pacienții trebuie să fie stabiliți hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de a iniția tratamentul cu sildenafil. Trebuie avută în vedere inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză de 25 mg (vezi pct. 4.2). În plus, medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială ortostatică.

Efecte asupra sângerării

Studiile efectuate 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 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

VIAGRA nu este recomandat pentru utilizare la femei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra sildenafilului

Studii in vitro

Metabolizarea sildenafilului este mediată în principal de citocromul P450 (CYP) prin izoenzimele 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inductorii acestor izoenzime pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului când acesta este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei 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 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 g/ml atunci când sildenafilul a fost administrat în monoterapie. Această constatare este în concordanță cu efectele marcate ale ritonavirului asupra unui spectru larg de substraturi ale citocromului P450. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica ritonavirului. Pe baza acestor date farmacocinetice rezultă

că administrarea concomitentă de sildenafil și ritonavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4) și că în 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 1 200 mg de trei ori pe zi), un alt inhibitor al proteazei HIV și al izoenzimei CYP3A4 cu sildenafil (în doză unică de 100 mg) a determinat creșterea cu 140% a C_{max} a sildenafilului și cu 210% a ASC pentru sildenafil. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica saquinavirului (vezi pct. 4.2). Este posibil ca inhibitori mai puternici ai CYP3A4 cum sunt ketoconazolul și itraconazolul să aibă efecte mai importante.

Când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicină, un inhibitor moderat al CYP3A4, la starea de echilibru (în doză de 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 nici un efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau ale principalului metabolit circulant al acestuia. La voluntari sănătoși, cimetidina (800 mg) care este un inhibitor al citocromului P450 și 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 interacțiune cu toate medicamentele, studiile de farmacocinetică populațională au demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele). Într-un studiu efectuat la 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 sildenafil la starea de echilibru (80 mg de 3 ori pe zi) a determinat scăderi cu 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.

Nicorandilul este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Datorită nitrului din compoziție, este posibil să determine o interacțiune puternică cu sildenafilul.

Efectele sildenafilului asupra altor medicamente

Studii in vitro

Sildenafilul este un inhibitor slab al izoenzimelor 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime de sildenafil de aproximativ $1 \mu M$ realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca VIAGRA să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzyme.

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

Studii in vivo

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitratilor 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 (vezi pct. 4.3).

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

Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina la unii pacienți susceptibili hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este mai probabil să apară în primele 4 ore după administrarea dozei de sildenafil (vezi pct. 4.2 și 4.4). În 3 studii de interacțiune medicamentoasă specifică, alfa-blocantul doxazosin (4 mg și 8 mg) și sildenafilul (25 mg, 50 mg sau 100 mg) au fost administrate simultan pacienților cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) stabilizați sub tratamentul cu doxazosin. La grupele de pacienți aflate în studiu au fost observate scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv, 8/4 mmHg și scăderi suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv, 4/5 mmHg. La administrarea simultană de sildenafil și doxazosin pacienților stabilizați sub tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială 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, blocante beta-adrenergice, IEC, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocante ale neuronilor adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, blocante ale 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).

Sildenafilul (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, sildenafilul la starea de echilibru (80 mg de trei ori pe zi) a determinat o creștere de 49,8% a ASC a bosentanului și o creștere de 42% a C_{max} a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

Adăugarea unei singure doze de sildenafil la sacubitril/valsartan la pacienții cu hipertensiune arterială, la starea de echilibru, a fost asociată cu o reducere a tensiunii arteriale, semnificativ mai mare comparativ cu administrarea de sacubitril/valsartan singur. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu sildenafil la pacienții cărora li se administrează sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

VIAGRA nu este recomandată pentru utilizare la femei.

Nu există studii adecvate și bine controlate la femeia gravidă 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

VIAGRA poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și 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 după administrarea VIAGRA, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al VIAGRA este bazat pe datele obținute de la 9 570 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 sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsia, congestia nazală, amețea, greața, bufeurile, tulburările de vedere, cianopsia și vederea încețoșată.

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 ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)). 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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Infecții și infestări			Rinită	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Somnolență, Hipoestezie	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive*, Recurența crizelor convulsive*, Sincopă
Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări vizuale, Vedere încețoșată	Tulburări de lăcrimare***, Durere oculară, Fotofobie, Fotopsie, Hiperemie oculară, Reflex macular strălucitor, Conjunctivită	Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)*, Ocluzie vasculară retiniană*, Hemoragie retiniană, Retinopatie aterosclerotică, Afecțiuni retiniene, Glaucom, Defecte de câmp vizual, Diplopie, Reducerea acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Tulburări ale irisului, Midriază, Vederea cu halouri, Edem ocular, Umflarea ochilor, Tulburări ale ochilor, Hiperemie conjunctivală, Iritarea ochilor, Senzație anormală în ochi, Edem al pleoapelor, Modificări de culoare ale sclerei
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij, Tinitus	Surditate
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 a gâtului, Edem nazal, Uscăciunea mucoasei nazale

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Tulburări gastro-intestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Durere în etajul abdominal superior, Uscăciunea mucoasei bucale	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)*, Necroliză epidermică toxică (NET)*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Mialgie, Dureri ale extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânelui				Hemoragie peniană, Priapism*, Hematospermie, Ereecție prelungită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică, Oboseală, Senzație de căldură	Iritabilitate
Investigații diagnostice			Creșterea frecvenței cardiace	

*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

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

***Tulburări de lăcrimare: Ochi uscat, Tulburări lacrimale și Epiforă

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

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. Dozele 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.

În caz de supradozaj, trebuie adoptate măsurile standard de susținere, după cum este necesar. 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, codul ATC: G04B E03.

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 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 erecția prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului izolat de corpi cavernoși 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 corpii cavernoși. 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 4 000 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 electrocardiogramei (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 8 000 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%), dislipidemie (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 pelviene, 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 ameliorarea erecției în urma tratamentului a fost 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, procentul pacienților care au raportat îmbunătățiri în urma tratamentului cu sildenafil a fost: 84% la pacienții cu disfuncție erectilă psihogenă, 77% la pacienții cu disfuncție erectilă mixtă, 68% la pacienții cu disfuncție erectilă organică, 67% la vârstnici, 59% la pacienții cu diabet zaharat, 69% la pacienții cu ischemie miocardică, 68% la pacienții cu hipertensiune arterială, 61% la pacienții cu rezecție transuretrală de prostată, 43% la pacienții cu prostatectomie radicală, 83% la pacienții cu traumatisme ale măduvei spinării, 75% la pacienții cu depresie. În timpul studiilor pe termen lung s-a observat menținerea siguranței și eficacității tratamentului cu sildenafil.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu VIAGRA la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Comprimate filmate

Sildenafilul se absoarbe rapid. După o doză orală administrată în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse între 30 până la 120 minute (cu o medie de 60 minute). Valoarea medie a biodisponibilității după administrare orală este 41% (între 25–63%). După administrare orală, ASC și $C_{\max}$ ale sildenafilului cresc proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat (25-100 mg).

În cazul în care comprimatele filmate sunt administrate în timpul mesei, viteza de absorbție a sildenafilului scade, cu o întârziere medie de 60 minute a $t_{\max}$ și o reducere medie cu 29% a $C_{\max}$.

Filme orodispersabile

Într-un studiu clinic efectuat la 80 de bărbați adulți sănătoși cu vârsta de 20-43 de ani, s-a observat că administrarea filmelor orodispersabile de sildenafil de 50 mg fără apă este bioechivalentă cu administrarea comprimatelor filmate de sildenafil de 50 mg.

Într-un alt studiu efectuat la 40 de bărbați adulți sănătoși cu vârsta de 23-54 de ani, s-a observat că administrarea filmelor orodispersabile de sildenafil de 50 mg cu apă este bioechivalentă cu administrarea comprimatelor filmate de sildenafil de 50 mg.

Efectul alimentelor asupra filmelor orodispersabile de sildenafil de 50 mg nu a fost studiat, totuși este de așteptat un efect al alimentelor similar cu cel observat la comprimatele orodispersabile de sildenafil de 50 mg (vezi „Comprimate orodispersabile”, de mai jos și pct. 4.2).

Comprimate orodispersabile

Atunci când comprimatele orodispersabile sunt administrate în timpul unei mese bogate în grăsimi, rata de absorbție a sildenafilului este redusă, valoarea medie a $t_{\max}$ este întârziată cu aproximativ 3,4 ore iar $C_{\max}$ medie și ASC sunt reduse cu aproximativ 59% și respectiv 12%, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar a comprimatelor orodispersabile (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând volumul de distribuție în țesuturi. După o doză orală unică de 100 mg, media concentrației plasmatice totale maxime pentru sildenafil este de aproximativ 440 ng/ml (VC 40%). Deoarece sildenafilul (și principalul său metabolit circulant, N–demetil) se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice, rezultă o medie a concentrației plasmatice maxime pentru sildenafilul liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de 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 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 scăderea clearance-ului 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 $C_{\max}$ ale metabolitului N-demetil au crescut cu până la 126%, respectiv cu până la 73%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, dar fără afectare renală. Totuși, luând în considerare variabilitatea mare între subiecți, aceste diferențe nu au prezentat semnificație statistică. La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC cu 100% și a $C_{\max}$ cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale $C_{\max}$ pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 200%, respectiv cu 79%.

Insuficiență hepatică

La voluntarii cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (clasa Child–Pugh A și B) clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere a ASC (84%) și $C_{\max}$ (47%), comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, farmacocinetica sildenafilului nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxipropilceluloză (E463)
Macrogol 400
Crospovidonă (E1202)
Povidonă (E1201)
Sucraloză (E955)
Copolimer grefat de poli(alcool vinilic) macrogol
Levomentol
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Oxid feric roșu (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare film orodispersabil este ambalat individual într-un săculeț din aluminiu căptușit cu polietilenă, sigilat termic.

Este disponibil în cutii care conțin 2, 4, 8 sau 12 săculețe.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/077/026-029

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării: 14 Septembrie 1998

Data reînnoiri a autorizației: 14 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.