

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Libigran 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

substanța activă: sildenafil (sub formă de citrat de sildenafil) 50 mg;

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate de culoare albastră, hexagonale, cu inscripția „50” pe o parte și „LBG” pe altă parte a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al bărbaților cu disfuncție erectilă, care reprezintă incapacitatea de a obține și/sau menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

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

Libigran nu este indicat pentru utilizare la femei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru majoritatea pacienților în tratamentul simptomatic al disfuncției erectile, descris ca fiind incapacitatea de a obține și menține o erecție a penisului suficientă pentru performanțele sexuale satisfăcătoare este de 50 mg, administrată cu aproximativ o oră înainte de activitatea sexuală.

Frecvența și durata de administrare

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.

Mod de administrare

Administrare orală. Dacă Libigranse administrează în timpul mesei, instalarea efectului se face mai lent decât atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici a citocromului P450 CYP3A4 (de exemplu eritromicină, saquinavir, ketoconazol, itraconazol), a fost asociată cu concentrațiile plasmatică crescute de sildenafil (vezi pct. 4.5). Deoarece concentrațiile plasmatică mai mari pot crește atât eficacitatea și cât și incidența reacțiilor adverse, trebuie luate în considerare la acești pacienți doze inițiale de 25 mg.

Ritonavir a crescut foarte mult concentrațiile sistemice de sildenafil într-un studiu clinic pe voluntari sănătoși non-infecțai cu HIV (a crescut de 11 ori ASC, vezi pct. 4.5). Pe baza acestor date farmacocinetice, este recomandă să nu se depășească o doză unică maximă de 25 mg de sildenafil pe o perioadă de 48 ore.

S-a demonstrat că Libigran potențează efectele hipotensoare ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric (cum este nitritul de amidon) sau cu orice formă de nitrați (vezi pct. 4.3).

Pacienții sub tratament cu alfa-blocanți trebuie stabiliți înainte de inițierea tratamentului cu sildenafil pentru a reduce la minimum riscul potențial de hipotensiune arterială ortostatică. În plus, inițierea tratamentului cu sildenafil trebuie să se facă cu o doză mică (vezi pct. 4.4 și 4.5)..

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei = 30-80 ml/min) (vezi pct. 5.2) nu se recomandă ajustarea dozei. 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.

Insuficiență hepatică

Deoarece la pacienții cu insuficiență hepatică (de exemplu ciroză) (vezi pct. 5.2) clearance-ul sildenafilului este scăzut, trebuie luată în considerare o doză de 25 mg sildenafil.

Administrare la copii

Libigran nu este indicat la copii (cu vârsta sub 18 ani).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

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/guanozin monofosfat ciclic (GMPc), 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 amidon, nitritul de butil) sau cu orice formă de nitrați (nitroglicerină, izosorbid mononitrat, izosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, izosorbid dinitrat/fenobarbital).

Este contraindicat la pacienții cu neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică (NOIAN).

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 precum sunt angina pectorală instabilă sau insuficiența cardiacă severă).

Siguranța tratamentului cu sildenafil nu a fost studiată la următoarele subgrupe de pacienți și, de aceea, utilizarea sa este contraindicată în aceste cazuri:

- insuficiență hepatică severă,
- hipotensiune arterială (tensiune arterială < 90/50 mmHg),
- antecedente de infarct miocardic,
- afecțiuni 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 de utilizare

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

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicul trebuie să evalueze statusul cardiovascular, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală.

Medicamentele pentru tratamentul disfuncției erectile nu sunt recomandate pentru bărbații, cărora activitatea sexuală nu este recomandată (vezi pct. 4.3).

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea sildenafilului, au fost raportate evenimente cardio-vasculare severe, incluzând infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitor. Majoritatea, dar nu toți acești pacienți prezentau factori preexistenți de risc cardiovascular. Multe evenimente au fost raportate ca având loc în timpul sau la scurt timp după actul sexual, câteva fiind raportate ca instalându-se la scurt timp după administrarea sildenafilului și fără desfășurarea actului sexual. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă se datorează altora.

În studiile clinice, sildenafilul a prezentat proprietăți vasodilatatoare determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Aceasta nu a prezentat sau a prezentat consecințe neînsemnate la majoritatea pacienților. Totuși, înainte de a prescrie sildenafil, medicul trebuie să investigheze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni de fond pot prezenta reacții adverse datorate efectelor vasodilatatoare, în special legate de activitatea sexuală. Pacienții cu sensibilitate crescută la vasodilatatoare sunt cei cu obstacol în calea de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindrom rar de atrofi sistemice multiple, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al presiunii sanguine.

Sildenafilul trebuie administrat cu prudență la pacienții aflați în tratament cu blocante alfa-adrenergice, deoarece administrarea concomitentă la unii pacienți poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a hipotensiunii ortostatice, pacienții trebuie să fie stabili hemodinamic sub tratamentul cu alfa-blocante înainte de începerea tratamentului cu sildenafil. Trebuie luată în considerare inițierea tratamentului cu sildenafil cu o doză cea mai mică (vezi pct. 4.2). În plus, pacienții trebuie avertizați de către medici în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în cazul în care apar simptomele unei hipotensiuni ortostatice.

La pacienții care deja iau o doză optimizată a unui inhibitor PDE5, tratamentul cu blocante alfa-adrenergice se va iniția cu dozele cele mai mici. Creșterea treptată a dozei de alfa-blocant poate fi asociată cu scăderea suplimentară a tensiunii arteriale la administrarea unui inhibitor a PDE5.

Siguranța în utilizarea combinată de inhibitori ai PDE5 și alfa-blocantele poate fi afectată de alte tulburări inclusiv depleția volumului intravascular și administrarea concomitentă de alte medicamente antihipertensive.

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

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

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

În special la pacienții vârstnici a crescut vâscozitatea sângelui, de asemenea este crescut riscul de ocluzie vasculară retiniene.

Scăderea bruscă a acuității auditive sau pierderea auzului au fost raportate la un număr mic de subiecți după punerea pe piață și în cadrul studiilor clinice în cazul utilizării inhibitorilor PDE5, inclusiv sildenafilul. Majoritatea dintre acești pacienți au prezentat factori de risc pentru scădere bruscă sau pierderea auzului. Nu a fost determinată relația de cauzalitate între utilizarea de inhibitori ai PDE5 și scăderea sau pierderea bruscă a auzului. În caz de scăderea sau pierderea bruscă a auzului, se recomandă sistarea administrării de sildenafil și adresarea la medic.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficient de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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 majoră) și 2C9 (calea minoră). De aceea, inhibitorii acestor izoenzime pot reduce clearance-ul sildenafilului.

Studii in vivo

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului când acesta este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 (cum sunt ketaconazol, 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 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 (vezi pct. 4.2).

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.

Deși interacțiunea dintre alți inhibitori de protează și sildenafil nu a fost studiată, este de așteptat că administrarea lor concomitent să fie asociată cu creșterea concentrațiilor de sildenafil.

În cazul în care sildenafilul se administrează la pacienții care sunt tratați cu un inhibitor puternic al CYP3A4, concentrațiile plasmatiche maxime de sildenafil liber nu au depășit 200nM pentru orice persoană și a fost în mod constant bine tolerat.

La starea de echilibru, când sildenafilul a fost administrat în doză unică de 100 mg concomitent cu eritromicina (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor specific al CYP3A4, s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). La voluntarii sănătoși, de sex masculin nu s-a înregistrat nici un efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra C_{max} , T_{max} , constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau ale principalilor metaboliți circulanți.

La voluntarii sănătoși, cimetidina (800 mg) care este un inhibitor nespecific al CYP3A4, când a fost administrată concomitent cu sildenafilul (50 mg) a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatiche 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 plasmatiche de sildenafil.

În studiile clinice cu voluntarii sănătoși, administrarea asociată de sildenafil în doză de 80 mg de trei ori pe zi (la starea de echilibru) cu bosentan (antagonist al receptorilor endotelinei, inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil al citocromului P450 2C19) (la starea de echilibru) a determinat o scădere cu 63% a ASC de sildenafil și o creștere cu 50% a ASC de bosentan. Administrarea concomitentă de un inductor puternic al CYP3A4, precum rifampicina, este de așteptat să determine scăderi mai mari a concentrațiilor plasmatiche de sildenafil.

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

Deși nu au fost realizate studii specifice de interacțiune cu toate medicamentele, studiile de farmacocinetică populațională au demonstrat că farmacocinetica sildenafilului nu a fost influențată de administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresivele triciclice), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocați ai canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau activatori ai metabolismului CYP450 (cum sunt rifampicina și barbituricele).

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 plasmatiche maxime de sildenafil de aproximativ $1 \mu M$ realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca Libigran să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

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

Studii in vivo

Nicorandilul este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrați. Datorită componentei de nitrați prezintă un potențial ridicat de interacțiune cu sildenafilul.

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/GMPc (vezi pct. 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensoare ale nitraților și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice forme de nitrați (vezi pct. 4.3).

În cadrul a trei studii de interacțiune specifică medicament-medicament cu doxazosina, un alfa-blocant (4 mg și 8 mg) și sildenafil (25 mg, 50 mg, sau 100 mg) au fost administrate concomitent la pacienți cu hiperplazie benignă de prostată (HBP) sub tratament cu doxazosină. La această categorie populațională s-a observat o reducere medie suplimentară a tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și 8/4 mmHg și o reducere medie suplimentară a tensiunii arteriale ortostatice de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și respectiv 4/5 mmHg. În momentul administrării concomitente de sildenafil cu doxazosină la pacienții stabilizați cu tratament de doxazosină, au fost raportate cazuri rare de pacienți cu hipotensiune posturală simptomatică. Aceste cazuri includ amețeli, stare confuzională ușoară, dar nu sincopă. Administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții tratați cu blocante alfa-adrenergice poate determina la unii dintre ei hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.2).

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, IECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare (periferică sau centrală), blocanți ai neuronilor adrenergici, blocanți ai canalelor de calciu, blocanți ai receptorilor alfa-adrenergici - este similar cu profilul reacțiilor adverse al pacienților la care s-a administrat placebo. Într-un studiu de interacțiune specifică în care au fost incluși pacienți hipertensivi aflați 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 sildenafil în monoterapie la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.1).

Analiza datelor de siguranță a Libigran nu a arătat nici o diferență semnificativă din partea profilului de efect la pacienții care au administrat Libigran cu și fără medicamente antihipertensive.

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.

La starea de echilibru, sildenafilul (100 mg) nu a influențat farmacocinetica inhibitorilor proteazei HIV, saquinavirul și ritonavirul, ambele fiind substraturi ale CYP3A4.

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 alcoolemiiilor maxime de 80 mg/dl.

Sildenafilul la starea de echilibru (80 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea cu 50% a ASC și cu 42% a C_{max} de bosentan (125 mg de 2 ori pe zi).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Categoria B.

Libigran nu este indicat pentru utilizare la femei.

Sarcina

În studiile de reproducere efectuate la șobolan și iepure, după administrarea orală de sildenafil nu au fost evidențiate reacții adverse semnificative (vezi pct. 5.3).

Nu există studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Fertilitatea

Nu a fost afectată fertilitatea la șobolani la care a fost administrat sildenafil de până la 60 mg/kg/zi, timp de 36 de zile pentru femele și 102 zile la bărbați (o doză care produce o valoare a ASC de peste 25 de ori mai mare decât ASC la bărbați).

Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sildenafil la voluntarii sănătoși nu a avut niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoidelor

4.7 Efecte 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 precauți la conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al Libigran se bazează pe datele din 67 studii clinice placebo controlate efectuate pe 8691 de pacienți care au primit regimul de dozaj recomandat. Cele mai frecvente reacții adverse semnalate în cadrul studiilor clinice au fost cefaleea, înroșirea feței, dispepsia, tulburările de vedere, congestia nazală, amețelile și distorsionarea vizuală a culorilor.

Reacțiile adverse semnalate după punerea pe piață au fost sumarizate pe o perioadă > de 9 ani. Frecvența acestor reacții adverse nu a putut fi determinată cu exactitate deoarece nu toate reacțiile adverse au fost raportate deținătorului autorizației de punere pe piață și nu au fost incluse în baza de date privind siguranța. Mai jos sunt trecute reacțiile adverse semnalate în cadrul studiilor clinice cu o frecvență mai mare decât placebo, funcție de sisteme, organe și frecvență.

Convenția MedDRA privind frecvența

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)

Rare (>1/10000 și <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

Reacții adverse importante raportate cu o frecvență mai mare decât placebo în cadrul studiilor clinice și reacții adverse raportate după punerea pe piață.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare – reacții de hipersensibilitate.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente – cefalee.

Frecvente – amețeli.

Mai puțin frecvente – somnolență, hipoestezie.

Rare – accident cerebrovascular, sincopă.

Cu frecvență necunoscută – atac ischemic tranzitor, convulsii, convulsii recurente.

Tulburări oculare

Frecvente – tulburări de vedere, distorsionare vizuală a culorilor.

Mai puțin frecvente – tulburări conjunctivale, tulburări oculare, tulburări ale secreției lacrimare, alte tulburări oculare.

Cu frecvență necunoscută – durere oculară, ochi roșii / injectați, neuropatie oculară ischemică anterioară non arteritică (NAION), ocluzie vasculară retiniană.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente – vertij, tinitus.

Rare – surditate*.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente – palpitații, tahicardie.

Rare – infarct miocardic, fibrilație atrială.

Cu frecvență necunoscută – aritmie ventriculară, angină instabilă, moarte cardiacă subită.

Tulburări vasculare

Frecvente – eritem facial tranzitor.

Rare – hipertensiune arterială, hipotensiune arterială.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente – congestie nazală.

Rare – epistaxis.

Tulburări gastrointestinale

Frecvente – dispepsie.

Mai puțin frecvente – vărsături, greață, xerostomie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente – erupție cutanată.

Cu frecvență necunoscută – sindrom Steven-Johnson, necroliză toxică epidermică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente – mialgie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Cu frecvență necunoscută – priapism, erecție prelungită.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente – dureri în piept, fatigabilitate.

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente – creșterea frecvenței cardiace.

*Tulburări acustice: surditate subită. Scăderea bruscă a acuității auditive sau pierderea auzului au fost raportate la un număr mic de subiecți după punerea pe piață și în cadrul studiilor clinice în cazul utilizării inhibitorilor PDE5, inclusiv sildenafilul.

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, disponibil pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: www.amed.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile;
codul ATC: G04BE03.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul fiziologic responsabil pentru 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 corpilor cavernoși umani izolați, dar crește puternic efectul relaxant al NO asupra acestui țesut. Când se activează calea NO/GMPc prin stimulare sexuală, inhibarea PDE5 de către sildenafil induce creșterea concentrațiilor GMPc în corpii cavernoși. De aceea, este necesară stimularea sexuală pentru ca sildenafilul să producă efectul său farmacologic dorit.

Studii clinice

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.

Scăderi mai mari dar la fel de trecătoare asupra tensiunii arteriale au fost înregistrate la pacienții, care au primit concomitent nitrați (vezi pct. 4.3).

La voluntarii sănătoși, dozele orale unice de până la 100 mg sildenafil nu au produs nici un efect semnificativ clinic asupra ECG.

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 nu a fost observat nici un efect evident. Mecanismul postulat pentru această modificare în perceperea culorilor este corelat cu inhibarea PDE6 care este implicată în cascada de fototransducție de la nivelul retinei. Sildenafilul nu are nici un efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast.

Studiile *in vitro* au demonstrat că sildenafilul are între 80 și 10.000 ori mai mare selectivitate pentru PDE5 decât pentru celelalte izoforme ale fosfodiesterazei (PDE 1, 2, 3 și 4). În special, sildenafilul are o selectivitate mai mare de 4000 ori pentru PDE5 PDE3, cAMP-specific izoforma fosfodiesterazei implicată în reglarea contractilității cardiace. Există o selectivitate de 10 ori mai mare asupra PDE6, care este implicată în calea fototransducției la nivelul retinei.

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).

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.

Informații suplimentare obținute din studiile clinice

În timpul studiilor clinice, sildenafilul a fost administrat la peste 3000 pacienți cu vârsta cuprinsă între 19-87 ani, aparținând următoarelor categorii: vârstnici (21 %), pacienți cu hipertensiune arterială (24 %), pacienți cu diabet zaharat (16 %), boală cardiacă ischemică și alte boli cardio-vasculare (14 %), hiperlipidemii (14 %), leziuni ale măduvei spinării (6 %), depresie (5 %), rezecție transuretrală de prostată (5 %), prostatectomie radicală (4 %). Următoarele categorii de pacienți nu au fost bine studiate sau au fost excluse din studiile clinice: pacienți cu intervenții chirurgicale pelvine, 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% (25 mg), 74 % (50 mg) și 82 % (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.

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, și a dus la o îmbunătățire cu aproximativ 13% în caz de flux coronarian indus de rezerva de adenzină (în ambele artere stenozate și de referință).

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). Durata de exercitare pe banda de alergare a fost statistic semnificativ mai mare (19,9 secunde; 95% interval de încredere: 0,9-38,9 secunde) la pacienții evaluabili care au luat o singură doză de 100 mg de sildenafil, comparativ cu pacienții care au luat o singură doză de placebo.

Timpul mediu a exercițiilor (ajustate pentru valoarea inițială), pentru limitării debutului anginei pectorale a fost de 423,6 și 403,7 secunde pentru sildenafil și placebo, respectiv.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu doză flexibilă (sildenafil administrat în doză de până la 100 mg), la pacienții cu disfuncție erectilă și hipertensiune arterială care administrează 2 sau mai multe medicamente antihipertensive, incidența evenimentelor adverse a fost în concordanță cu observațiile din alte categorii de pacienți, precum și la pacienții care iau 3 sau mai multe medicamente antihipertensive.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietăți generale

Citratul de sildenafil este o pulbere de culoare albă sau aproape albă cu o solubilitate de 3,5 mg/ml în apă.

Absorbție

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

In vitro sildenafilul inhibă enzima PDE5 umană în raport de 50% la o concentrație de 3,5 nM. La bărbați, media concentrației plasmatiche maxime a sildenafilului liber după o singură doză orală de 100 mg constituie aproximativ 18 ng/ml sau 38 nM.

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} . Cu toate acestea, gradul de absorbție nu a fost afectat în mod semnificativ (ASC se reduce cu 11%).

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V_d) pentru sildenafil este de 105 l, indicând volumul de distribuție în țesuturi. Sildenafilul și principalul său metabolit circulant, N-demetil este legat în proporție de 96% de proteinele plasmatiche. Legarea de proteinele plasmatiche 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.

Biotransformare

Sildenafilul este metabolizat în principal de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea majoră) și CYP2C9 (calea minoră). Prin N-demetilarea sildenafilului rezultă metabolitul circulant major. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 40% din cele observate la sildenafil.

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). Timpul de înjumătățire terminal al metabolitului N-demetil constituie aproximativ 4 ore.

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica preparatului Libigran este proporțională cu doza la regimul de dozare recomandat.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Voluntarii vârstnici sănătoși (65 ani sau peste) au prezentat un clearance redus al sildenafilului, observându-se creșteri de aproximativ 90% ale concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului și ale metabolitului N-demetil, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18-45 ani). Datorită legării diferite de proteinele plasmatice în funcție de vârstă, creșterea concentrațiilor plasmatice de sildenafil liber a fost de aproximativ 40%. O analiza globală a unui număr mare de studii au arătat că vârsta nu a avut nici un efect semnificativ clinic asupra incidenței reacțiilor adverse.

Insuficiență renală

După administrarea unei doze orale unice de 50 mg sildenafil la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei = 50-80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei = 30-49 ml/min), farmacocinetica sildenafilului nu a fost modificată. Valorile medii ale ASC și C_{max} ale metabolitului N-demetil au crescut cu 126%, respectiv cu 73%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă, dar fără afectare renală. Totuși, luând în considerare variabilitatea mare între subiecți, aceste diferențe nu au prezentat semnificație statistică.

La voluntarii cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), clearance-ul sildenafilului a fost scăzut, cu o creștere medie a ASC, cu 100% și a C_{max} cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă și fără insuficiență renală. În plus, valorile ASC și ale C_{max} pentru metabolitul N-demetil au fost crescute semnificativ, cu 79%, respectiv cu 200%.

Insuficiență hepatică

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

Corelația farmacocinetică/farmacodinamică

Metabolitul N-demetil prezintă un profil de afinitate pentru PDE similar cu al sildenafilului și *in vitro* potența pentru PDE5 constituie aproximativ 50% din a sildenafilului.

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.

Nu au fost observate dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la șobolani și iepuri care a primit până la 200 mg/kg/zi în timpul organogenezei. Aceste doze reprezintă, respectiv, aproximativ 20 și de 40 de ori doza maximă recomandată la om la un mg/m² bază la 50 kg.

Sildenafilul nu a fost carcinogen atunci când este administrat la șobolani timp de 24 luni la doze care au realizat expunere totală sistemică a medicamentului (ASC) pentru sildenafil nelegat și metabolitul său major de 29 și 42 ori, pentru masculi și femelele de șobolan, respectiv.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților: celuloză microcristalină, hidrogenofosfat de calciu anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, indigocarmin (E132), hidroxipropilmetilceluloză, lactoză monohidrat, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fier (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie de carton cu blister din PVC/Al.

Câte 1 sau 4 comprimate în blister.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

6.7 Statutul legal

Cu prescripție medicală.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İSTAMBUL

Turcia

8. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2015