

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

APOLLO 50 mg comprimate  
APOLLO 100 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### *APOLLO 50 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține citrat de sildenafil, echivalent cu sildenafil 50 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 61 mg.

#### *APOLLO 100 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține citrat de sildenafil, echivalent cu sildenafil 100 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 122 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

#### *APOLLO 50 mg comprimate*

Comprimate pătrate de culoare albastră cu suprafață netedă și margini rotunjite cu o linie de divizare și incrustația "BP" pe una din fețe. Se admite o marmorare pe suprafața comprimatelor.

#### *APOLLO 100 mg comprimate*

Comprimate rotunde, biconvexe de culoare albastră cu incrustația "BP" pe una din fețe. Se admite marmorare pe suprafața comprimatelor.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

APOLLO este indicat bărbaților adulți cu disfuncție erectilă, care prezintă incapacitatea de a obține sau de a menține o erecție peniană suficientă pentru un act sexual satisfăcător.

Pentru ca APOLLO 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 APOLLO se administrează în timpul mesei, instalarea efectului se face mai lent decât atunci când se administrează în condiții de repaus alimentar (vezi punctul 5.2).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la 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 de 25 mg. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută treptat la 50 mg sau 100 mg, dacă este necesar.

#### *Pacienți cu 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. În funcție de eficacitate și tolerabilitate, doza poate fi crescută treptat la 50 mg sildenafil și până la 100 mg sildenafil, dacă este necesar.

#### *Copii și adolescenți*

APOLLO nu este indicat la persoanele cu vârsta sub 18 ani.

#### *Administrare la pacienții tratați 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 tratați 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.

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

APOLLO este contraindicat la pacienții care prezintă cecitate la un ochi determinată de neuropatia optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN), indiferent dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori ai PDE5 (vezi punctul 4.4).

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 farmacologic pentru disfuncția erectilă, trebuie evaluate antecedentele personale și efectuat un examen fizic, pentru a diagnostica disfuncția erectilă și a stabili potențialele etiologii preexistente.

#### *Factori de risc cardiovasculari*

Anterior inițierii oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicii trebuie să evalueze statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Sildenafilul are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderea ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale (vezi punctul 5.1). Înainte de a prescrie sildenafilul, medicii trebuie să investigheze cu atenție în ce mod pacienții cu anumite boli preexistente pot fi afectați de aceste efecte vasodilatatoare, în special în asociere cu activitatea sexuală. În categoria pacienților cu sensibilitate crescută la medicamentele vasodilatatoare sunt incluși pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă) sau cei cu sindrom rar de atrofie sistemică multiplă, manifestat prin afectare severă a controlului autonom al tensiunii arteriale.

APOLLO potențează efectul hipotensor al nitraților (vezi punctul 4.3).

După punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea de sildenafil, au fost raportate evenimente cardio-vasculare grave, incluzând infarct miocardic, angină pectorală instabilă, moarte subită de etiologie cardiacă, aritmie ventriculară, hemoragie cerebro-vasculară, accident ischemic tranzitoriu, hipertensiune arterială și hipotensiune arterială.

Majoritatea, dar nu toți, dintre acești pacienți prezentau factori de risc cardiovascular preexistenți. 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 de sildenafil și fără desfășurarea actului sexual. Este imposibil de stabilit dacă aceste evenimente sunt în relație directă cu acești factori sau dacă sunt determinate de alți factori.

#### *Priapism*

Medicamentele indicate în 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 de după punerea pe piață a sildenafilului, au fost raportate erecții prelungite și priapism. În cazul 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.

#### Utilizarea concomitent cu alți inhibitori ai PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă.

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

#### *Efecte asupra vederii*

Au fost raportate în mod spontan cazuri de tulburări de vedere, în legătură cu administrarea sildenafilului și a altor inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8). Au fost raportate cazuri de neuropatie optică ischemică anterioară non-arteritică, o afecțiune rară, asociate utilizării de sildenafil și de alți inhibitori ai PDE5 (vezi pct. 4.8), atât în mod spontan cât și în cadrul unui studiu observațional. Pacienții trebuie avertizați că, în cazul apariției subite a unei tulburări de vedere, trebuie să nu mai ia APOLLO și să se adreseze imediat medicului (vezi punctul 4.3).

#### *Utilizarea concomitentă cu ritonavir*

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

### *Utilizarea concomitentă cu alfa-blocante*

Se recomandă prudență când se administrează sildenafilul la pacienți tratați cu blocante alfaadrenergice, deoarece la unii pacienți susceptibili administrarea concomitentă poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi punctul 4.5). Acest lucru este mai posibil să apară 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 punctul 4.2). În plus, medicii trebuie să sfătuiască pacienții ce să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

### *Efecte asupra sângerărilor*

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.

APOLLO conține lactoză monohidrat. APOLLO nu trebuie administrat la bărbații cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză- galactoză.

### *Femei*

APOLLO 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 intermediul izoenzimelor 3A4 (calea principală) și 2C9 (calea secundară). De aceea, inhibitorii acestor izoenzyme pot reduce clearance-ul sildenafilului, iar inductorii lor pot crește clearance-ul sildenafilului.

Studii *in vivo*:

Datele farmacocinetice populaționale din studiile clinice au evidențiat o reducere a clearance-ului sildenafilului atunci 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, în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale de sildenafil 25 mg.

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<sub>max</sub> a sildenafilului și creșterea 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 concentrația plasmatică de 5 ng/ml observată în cazul în care 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 punctul 4.4) și că în niciun 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<sub>max</sub> a sildenafilului și cu 210% a ASC pentru sildenafil. Sildenafilul nu a influențat farmacocinetica saquinavirului (vezi punctul 4.2). Este posibil ca inhibitorii mai puternici ai CYP3A4 cum sunt ketoconazolul și itraconazolul să aibă efecte mai importante.

La starea de echilibru, atunci când sildenafilul a fost administrat în doza unică de 100 mg concomitent cu eritromicină (în doză de 500 mg de două ori pe zi, timp de 5 zile), un inhibitor moderat al CYP3A4, s-a înregistrat o creștere cu 182% a expunerii sistemice la sildenafil (ASC). La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-a înregistrat niciun efect al azitromicinei (la doza de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, constantei vitezei de eliminare sau timpului consecutiv de înjumătățire plasmatică ale sildenafilului sau al principalilor metaboliți circulanți. La voluntarii sănătoși, cimetidina (800 mg), un inhibitor al citocromului P450 și un inhibitor nespecific al CYP3A4, atunci când a fost administrată concomitent cu sildenafilul (50 mg) a determinat o creștere cu 56% a concentrației plasmatice de sildenafil.

Sucul de grepfruit este un inhibitor slab al CYP3A4, implicat în metabolizarea 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 administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP2C9 (cum sunt tolbutamida, warfarina, fenitoina), inhibitori ai CYP2D6 (cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressivul triciclic), tiazide și diuretice înrudite, diuretice de ansă sau diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale canalelor de calciu, antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau inductori ai metabolizării CYP450 (cum sunt rifampicina, barbituricele). Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși de sex masculin, administrarea concomitentă de sildenafil cu antagonistul de endotelină, bosentan (inductor al CYP3A4 [moderat], CYP2C9 și posibil al CYP2C19), după obținerea stării de echilibru pentru bosentan (125 mg de două ori pe zi) și pentru sildenafil (80 mg de 3 ori pe zi), a determinat scăderi de 62,6% și 55,4% ale ASC și respectiv C<sub>max</sub> pentru sildenafil. Astfel, este de așteptat ca administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4, cum este rifampicina, să determine scăderi mai mari ale concentrațiilor plasmatice de sildenafil.

Nicorandil este un hibrid între un activator al canalelor de potasiu și nitrat. Datorită prezenței nitraturului în compoziție, este posibilă interacțiunea 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<sub>50</sub> > 150 μM) ale citocromului P450. Luând în considerare concentrațiile plasmatice maxime ale sildenafil de aproximativ 1 μM realizate după administrarea dozelor recomandate, este puțin probabil ca APOLLO să modifice clearance-ul substraturilor acestor izoenzime.

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

### *Studii in vivo:*

În concordanță cu efectele cunoscute ale sildenafilului asupra căii oxid nitric/guanozin monofosfat ciclic (GMPc) (vezi punctul 5.1), s-a demonstrat că acesta potențează efectele hipotensive ale nitraturilor și, de aceea, este contraindicată administrarea concomitentă a sildenafilului cu donori de oxid nitric sau cu orice forme de nitrați (vezi punctul 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 concomitent pacienților cu hipertrofie benignă de prostate (HBP), stabilizați hemodinamic sub tratamentul cu doxazosin.

La aceste grupe de pacienți incluși în studiu au fost observate reduceri suplimentare medii ale tensiunii arteriale în clinostatism de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg și, respectiv 8/4 mmHg precum și reduceri suplimentare medii ale tensiunii arteriale în ortostatism de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg și, respectiv 4/5 mmHg. În cazul administrării concomitente de sildenafil și doxazosin la pacienții stabilizați hemodinamic prin tratamentul cu doxazosin, au fost raportate ocazional cazuri de hipotensiune arterială simptomatică. Aceste raportări au inclus amețeli și stare de confuzie, dar nu și sincopă.

Nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă atunci când sildenafilul (50 mg) a fost administrat concomitent cu tolbutamidă (250 mg) sau warfarină (40 mg), ambele fiind metabolizate prin intermediul 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 nu există nicio diferență privind profilul reacțiilor adverse în cazul în care se administrează sildenafil la pacienții tratați cu un medicament antihipertensiv aparținând uneia din următoarele clase - diuretice, beta-blocante, inhibitori ai ECA, antagoniști ai angiotensinei II, antihipertensive cu acțiune vasodilatatoare periferică sau centrală, blocante ale canalelor de calciu și ale receptorilor alfa-adrenergici, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. Într-un studiu de interacțiune specifică, în care au fost incluși pacienți hipertensivi tratați cu amlodipină cărora li s-a administrat concomitent sildenafil (100 mg) s-a observat o reducere suplimentară a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism de 8 mmHg. Scăderea suplimentară a tensiunii arteriale diastolice a fost de 7 mmHg. Aceste reduceri suplimentare ale tensiunii arteriale au fost similare cu cele observate în cazul administrării de sildenafil în monoterapie la voluntari sănătoși (vezi punctul 5.1).

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

La voluntarii sănătoși de sex masculin, la starea de echilibru (80 mg de trei ori pe zi), administrarea de sildenafil a determinat o creștere de 49,8% a ASC a bosentanului și o creștere de 42% a C<sub>max</sub> a bosentanului (125 mg de două ori pe zi).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

APOLLO nu este indicat pentru utilizare la femei.

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

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și iepuri, după administrarea orală de sildenafil nu au fost evidențiate reacții adverse semnificative.

Administrarea unei doze orale unice de 100 mg sildenafil la voluntarii sănătoși nu a avut niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct. 5.1).

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

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele sildenafilului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Deoarece în studiile clinice cu sildenafil, au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să fie atenți la reacțiile care pot să apară după administrarea APOLLO, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al sildenafilului este stabilit în funcție de datele obținute de la 9570 de pacienți în cadrul a 74 de studii dublu-orb, controlate cu placebo. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice efectuate la pacienții tratați cu sildenafil au fost cefaleea, hiperemia facială, dispepsia, congestia nazală, amețelile, greața, bufeurile, tulburările de vedere, cianopsia și și vederea în ceață.

Reacțiile adverse din experiența de după punerea pe piață au fost obținute pe o perioadă estimată >10 ani. Deoarece nu toate reacțiile adverse sunt raportate, frecvențele de apariție a acestor reacții nu pot fi determinate cu precizie.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

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 în cazul administrării de 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  $< 1/1000$ ), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima pe baza datelor disponibile). În plus, frecvența de apariție a reacțiilor adverse de importanță medicală raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață este inclusă ca fiind necunoscută.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 1: Reacțiile adverse cu importanță medicală raportate în studiile clinice cu o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo și reacțiile 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	Amețeli	Somnolență, Hipoestezie	Accident vascular cerebral, Accident ischemic tranzitoriu, Crize convulsive *, Recurența crizelor convulsive *, Sincopă

Tulburări oculare		Perturbări ale percepției culorilor**, Tulburări de vedere, Vedere încețoșată	Tulburări ale lăcrimării***, 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, Reducere a acuității vizuale, Miopie, Astenopie, Flocoane vitroase, Afecțiuni ale irisului, Midriază, Halouri, Edem ocular, Edemațiere la nivelul ochilor, Afecțiuni ale ochilor, Hiperemie conjunctivală, Iritație oculară, 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 pectorală instabilă
Tulburări vasculare		Hiperemie facială tranzitorie, Bufeuri	Hipertensiune arterială, Hipotensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Congestie nazală	Epistaxis, Congestie la nivelul sinusurilor	Senzație de constricție laringiană, Edem nazal, Uscăciune la nivelul mucoasei nazale



Tulburări gastro-intestinale		Greață, Dispepsie	Boală de reflux gastro-esofagian, Vărsături, Dureri în etajul abdominal superior, Xerostomie	Hipoestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupecie 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			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			Creștere a frecvenței cardiace	

\*Raportate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață

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

\*\*\*Tulburări de lacrimație: Ochi uscat, Tulburări lacrimale, Hiperlacrimație

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md).

#### 4.9 Supradozaj

În studiile efectuate la voluntari sănătoși, cu doze unice de până la 800 mg sildenafil, reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar incidența și severitatea acestora au fost crescute.

Administrarea de doze de 200 mg sildenafil nu a 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 a funcțiilor vitale, în funcție de caz. Deoarece sildenafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină, nu este de așteptat ca dializa renală să crească clearance-ul sildenafilului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### *Mecanism de acțiune*

Sildenafilul este un medicament administrat pe cale orală pentru tratamentul disfuncției erectile. În condiții naturale, adică în prezența stimulării sexuale, sildenafilul reface funcția erectilă afectată, prin creșterea fluxului sanguin la nivelul penisului.

Mecanismul fiziologic responsabil pentru erecția penisului implică eliberarea de oxid nitric (NO) în corpul cavernos în timpul stimulării sexuale. Oxidul nitric activează enzima guanilat-ciclază, care determină creșterea concentrațiilor de guanozin monofosfat ciclic (GMPc), producând o relaxare a musculaturii netede din corpul cavernos și favorizând astfel influxul de sânge.

Sildenafilul este un inhibitor puternic și selectiv al fosfodiesterazei GMPc specifice de tip 5 (PDE5), care este responsabilă de degradarea GMPc în corpul cavernos. Sildenafilul influențează erecția prin acțiunea sa periferică. Sildenafilul nu are efect relaxant direct asupra țesutului uman izolat provenind din corpul cavernos, dar crește puternic efectul relaxant al NO asupra acestui țesut. Când se activează calea NO/GMPc prin stimulare sexuală, inhibarea PDE5 de către sildenafil induce creșterea concentrațiilor GMPc în corpul cavernos. Ca urmare, 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 decât pentru PDE6, implicată în fototransducția retiniană. La dozele maxime recomandate, selectivitatea este mai mare de peste 80 ori comparativ cu selectivitatea pentru PDE1 și de peste 700 ori comparativ cu selectivitatea pentru PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 și 11. În mod special, sildenafilul are o selectivitate de 4000 ori mai mare pentru PDE5 decât pentru PDE3, care este izoforma fosfodiesterazei specifice pentru AMPc implicată în reglarea contractilității cardiace.

#### *Eficacitatea și siguranța 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 stimularea sexuală. 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 reducerii maxime a tensiunii arteriale sistolice în clinostatism a fost de 8,4 mmHg. Valoarea corespunzătoare a reducerii tensiunii diastolice în clinostatism a fost de 5,5 mmHg. Aceste reduceri ale tensiunii arteriale sunt în concordanță cu efectele vasodilatatoare ale sildenafilului, determinate probabil de concentrațiilor crescute de GMPc din musculatura netedă vasculară.

La voluntarii sănătoși, administrarea orală de doze unice de sildenafil de până la 100 mg nu a determinat niciun efect semnificativ pe ECG.

Într-un studiu privind efectele hemodinamice ale administrării orale a unei doze unice sildenafil de 100 mg, efectuat la 14 pacienți cu coronaropatii severe (stenoză >70% pe cel puțin o arteră

coronară), în condiții de repaus, valorile medii ale tensiunii arteriale 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, privind toleranța la efort, au fost evaluați 144 pacienți cu disfuncție erectilă și angină pectorală cronică stabilă, tratați regulat cu medicamente antianginoase (fără nitrați). Rezultatele nu au indicat nicio diferență semnificativă clinic între grupul tratat cu sildenafil și cel la care s-a administrat placebo în ceea ce privește timpul până la apariția crizelor anginoase limitante.

La unii subiecți examinați pe baza testului Farnsworth–Munsell pe 100 nuanțe de culoare, la 1 oră de la administrarea unei doze de sildenafil 100 mg, au fost observate diferențe ușoare și tranzitorii în modul de percepție a culorilor (albastru/verde), iar după 2 ore de la administrarea dozei nu a fost observat niciun efect evident. Mecanismul postulat pentru această modificare în modul de percepție a culorilor este corelat cu inhibarea PDE6, implicată în cascada de fototransducție de la nivelul retinei. Sildenafilul nu are niciun efect asupra acuității vizuale sau asupra sensibilității vizuale de contrast.

Într-un studiu clinic controlat cu placebo, la un număr mic de pacienți diagnosticați cu degenerescență maculară precoce legată de vârstă (n=9), administrarea de sildenafil (doză unică de 100 mg) nu a produs modificări semnificative ale testelor vizuale (acuitate vizuală, grila Amsler, simulare a luminilor de trafic pentru percepția diferențiată a culorilor, perimetrul Humphrey și fotostres).

La voluntarii sănătoși, după administrarea orală a unei doze unice de sildenafil 100 mg nu au fost observate modificări ale motilității sau morfologiei spermatozoizilor (vezi pct 4.6).

### **Informații suplimentare obținute din studiile clinice**

În cadrul 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%), hiperlipidemie (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 tratați anterior prin radioterapie, pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă și pacienți cu anumite afecțiuni cardiovasculare (vezi punctul 4.3).

În studiile efectuate cu doză fixă, procentele pacienților care au raportat îmbunătățirea erecției ca urmare a 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% în cazul administrării de placebo. În cadrul studiilor clinice controlate, frecvența renunțării la tratamentul cu sildenafil din cauza reacțiilor adverse a fost mică și comparabilă cu cea observată în cazul administrării de placebo. În toate studiile clinice, numărul procentual al pacienților care au raportat îmbunătățiri ca urmare a 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 cadrul studiilor de lungă durată 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 medicamentul de referință conținând sildenafil, la toate subgrupele de pacienți copii și adolescenți, pentru 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 administrarea orală a unei doze, 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 administrarea orală este de 41% (între 25 - 63%). După administrarea orală, ASC și C<sub>max</sub> ale sildenafilului cresc proporțional cu doza, în intervalul de doze recomandate (25-100 mg).

În cazul în care sildenafilul este administrat odată cu alimentele, viteza de absorbție scade, cu o întârziere medie de 60 minute a T<sub>max</sub> și o reducere medie de 29% a C<sub>max</sub>.

### Distribuție:

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (V<sub>d</sub>) pentru sildenafil este de 105 l, indicând distribuția la nivelul țesuturilor. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime totale a sildenafilului 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 valoare medie a concentrației plasmatice maxime a sildenafilului liber de 18 ng/ml (38 nM). Legarea de proteinele plasmatice este independentă de concentrația plasmatică totală a 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 cel al sildenafilului și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de aproximativ 50% din cea a medicamentului nemetabolizat. Concentrațiile plasmatice ale acestui metabolit sunt de aproximativ 40% din cele ale sildenafilului. 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 administrarea, 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 special 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 activ, comparativ cu cele observate la voluntarii sănătoși tineri (18-45 ani). Din cauza proporției diferite de legare de proteinele plasmatice, dependentă de vârstă, creșterea concentrațiilor plasmatice de sildenafil liber a fost de aproximativ 40%.

#### Insuficiență renală

După administrarea orală a unei doze unice de sildenafil 50 mg la voluntarii cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei = 30–80 ml/min), farmacocinetica sildenafilului nu a fost modificată. Valorile medii ale ASC și C<sub>max</sub> ale metabolitului N-demetil au crescut cu 126%, respectiv cu 73%, comparativ cu valorile obținute la voluntarii de aceeași vârstă, care nu prezintă disfuncție 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<sub>max</sub> cu 88%, comparativ cu voluntarii de aceeași vârstă fără insuficiență renală. În plus,

valorile ASC și ale  $C_{max}$  ale metabolitului 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, determinând creșteri ale 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**

Studiile la animale nu au demonstrat existența unui risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice de siguranță, după administrarea de doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate, toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Lactoza monohidrat  
Croscarmeloza sodic  
Kollidon 25 (polivinilpirolodona)  
Stearat de magneziu  
Colorant FDC Albastru N.1.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

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

A se păstra la loc protejat de lumină și temperaturi sub 25 °C.  
A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

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

#### **APOLLO 50 mg comprimate**

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC/Al.

Ambalajul secundar este o cutie din carton cu 1 blistere a câte 2, 5 sau 20 comprimate.

#### **APOLLO 100 mg comprimate**

Comprimatele sunt ambalate în blistere din PVC/Al.

Ambalajul secundar este o cutie din carton cu 1 blistere a câte 2, 4 sau 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. N. Grădescu, 4, MD-2002, or. Chisinau, Republica Moldova

**Fabricantul**

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. Industrială, 7/A, MD-2091, or. Sîngera, Republica Moldova

**8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

25089

25088

**9. DATA AUTORIZĂRII**

05.12.2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2018.

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