

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sildenafil Angelini 25 mg compresse
Sildenafil Angelini 50 mg compresse
Sildenafil Angelini 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sildenafil Angelini 25 mg compresse

Ogni compressa contiene sildenafil citrato pari a 25 mg di sildenafil

Sildenafil Angelini 50 mg compresse

Ogni compressa contiene sildenafil citrato pari a 50 mg di sildenafil

Sildenafil Angelini 100 mg compresse

Ogni compressa contiene sildenafil citrato pari a 100 mg di sildenafil

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Sildenafil Angelini 25 mg compresse

Le compresse di Sildenafil Angelini 25 mg sono rotonde, di colore azzurro, leggermente striate, con una linea di frattura su un lato e la goffatura "25" sull'altro.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione, non a dividerla in due dosi uguali.

Sildenafil Angelini 50 mg compresse

Le compresse di Sildenafil Angelini 50 mg sono rotonde, di colore azzurro, leggermente striate, con due linee di frattura a croce su un lato e la goffatura "50" sull'altro.

La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

L'assunzione dell'intera compressa o l'assunzione concomitante di due quarti dipende dalla posologia.

Sildenafil Angelini 100 mg compresse

Le compresse di Sildenafil Angelini 100 mg sono rotonde, di colore azzurro, leggermente striate, con due linee di frattura a croce su entrambi i lati e la goffatura "100" su un lato.

La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sildenafil Angelini è indicato negli uomini adulti con disfunzione erettile, ovvero con incapacità a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

Affinché Sildenafil Angelini possa essere efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti

La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere un'ora circa prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è 100 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Se Sildenafil Angelini viene assunto insieme ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non sono necessari aggiustamenti posologici.

Pazienti con compromissione renale

Le raccomandazioni posologiche descritte nel paragrafo "Uso negli adulti" valgono anche per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-80 ml/min).

Poiché nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) la clearance di sildenafil è ridotta, è necessario prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50, e fino a 100 mg, in base alla necessità.

Pazienti con compromissione epatica

Poiché nei pazienti con compromissione epatica (per esempio con cirrosi) la clearance di sildenafil è ridotta, si deve prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50, e fino a 100 mg in base alla necessità.

Popolazione pediatrica Sildenafil Angelini non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

Uso nei pazienti che assumono altri medicinali

Con l'eccezione di ritonavir, per il quale la co-somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedere il paragrafo 4.4), nei pazienti che ricevono un trattamento

concomitante con inibitori del CYP3A4 deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg (vedere il paragrafo 4.5).

Per ridurre al minimo il potenziale sviluppo di ipotensione posturale nei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, prima di iniziare il trattamento con sildenafil, i pazienti dovranno essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

In accordo con gli effetti noti relativi alla via metabolica ossido di azoto/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere il paragrafo 5.1), è stato dimostrato che sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i farmaci donatori di ossido di azoto (come il nitrito di amile) o con i nitrati in qualsiasi altra forma è controindicata.

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (per esempio i pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca).

Sildenafil Angelini è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato a una precedente esposizione a un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza d'uso di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e pertanto in questi pazienti l'uso del prodotto è controindicato: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione sanguigna <90/50 mmHg), anamnesi recente di ictus o di infarto del miocardio e patologie ereditarie degenerative accertate della retina, come retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta patologie genetiche delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico devono essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo, al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le potenziali cause alla base della patologia.

Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste una percentuale di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile il medico deve esaminare le condizioni cardiovascolari del paziente. Sildenafil possiede proprietà vasodilatatorie, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere il paragrafo 5.1). Prima di prescrivere sildenafil, il medico deve considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base, soprattutto in combinazione con l'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili agli effetti vasodilatatori includono i pazienti con ostruzione della gittata sistolica (per esempio stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli affetti da atrofia multisistemica, una rara sindrome che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomico della pressione sanguigna.

Sildenafil Angelini potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere il paragrafo 4.3).

Durante la fase di post-marketing, in associazione temporale all'uso di Sildenafil Angelini, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione e ipotensione. La maggior parte di questi pazienti, anche se non tutti, presentava fattori preesistenti di rischio cardiovascolare. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di Sildenafil Angelini, in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori.

Priapismo

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, devono essere usati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (per esempio angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (per esempio anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil, sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. In caso di erezione che persista per oltre 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danneggiamento al tessuto del pene e perdita permanente della funzione erettile.

Uso concomitante con altri inibitori della PDE5 o con altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di sildenafil con altri inibitori della PDE5, con altri trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) contenenti sildenafil

(REVATIO), o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste associazioni è sconsigliato .

Effetti sulla vista

In associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5 sono stati segnalati spontaneamente casi di disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8). Casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica, una malattia rara, sono stati segnalati spontaneamente e in uno studio osservazionale in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che in caso di qualsiasi improvviso problema alla vista, devono interrompere l'assunzione di Sildenafil Angelini e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

La somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir è sconsigliata (vedere il paragrafo 4.5).

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare cautela quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, poiché in alcuni soggetti sensibili la somministrazione concomitante potrebbe causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5). Questo si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil. Al fine di ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, prima di iniziare il trattamento con sildenafil i pazienti dovranno essere stabilizzati da un punto di vista emodinamico con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedere il paragrafo 4.2). Inoltre il medico dovrà consigliare al paziente cosa fare nel caso insorgano sintomi di ipotensione posturale.

Effetto sul sanguinamento

Gli studi con piastrine umane indicano che *in vitro* sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio. Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil ai pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Pertanto Sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Donne

L'uso di Sildenafil Angelini nelle donne non è indicato.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su sildenafil

Studi in vitro

Il sildenafil è metabolizzato principalmente dalle isoforme 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance di sildenafil e gli induttori di questi isoenzimi possono aumentare la clearance di sildenafil.

Studi in vivo

L'analisi farmacocinetica eseguita negli studi clinici indica una riduzione della clearance di sildenafil quando questo viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (per esempio ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento dell'incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

Quando ritonavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV e un inibitore altamente specifico del citocromo P450, è stato somministrato (500 mg due volte al giorno) in concomitanza con sildenafil (100 mg in dose singola), allo *steady state* è stato rilevato un incremento del 300% (pari a 4 volte) della C_{max} di sildenafil e un incremento del 1000% (pari a 11 volte) dell'AUC plasmatica di sildenafil. A distanza di 24 ore i livelli plasmatici di sildenafil erano ancora circa 200 ng/ml, rispetto ai circa 5 ng/ml rilevati quando sildenafil è stato somministrato da solo. Questo dato è in accordo con gli effetti marcati che ritonavir esercita su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Sildenafil non ha alterato la farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4.) ed in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve superare i 25 mg nell'arco di 48 ore.

Quando saquinavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV e inibitore del CYP3A4, è stato somministrato (1200 mg tre volte al giorno) insieme a sildenafil (100 mg in dose singola), allo *steady state* è stato rilevato un incremento del 140% della C_{max} di sildenafil e un incremento del 210% dell'AUC di sildenafil. Sildenafil non ha alterato la farmacocinetica di saquinavir (vedere il paragrafo 4.2). È prevedibile che gli inibitori più potenti del CYP3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, possano avere degli effetti maggiori.

Quando una singola dose da 100 mg di sildenafil è stata somministrata insieme a eritromicina (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), un inibitore moderato del CYP3A4, allo *steady state* è stato rilevato un incremento del 182% dell'esposizione sistemica a sildenafil (AUC). Nei volontari sani di sesso maschile non è stato riscontrato alcun effetto di azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, C_{max} , t_{max} , costante di eliminazione o emivita di sildenafil o del suo principale metabolita in circolo. La somministrazione concomitante di cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e un inibitore non specifico del CYP3A4, e sildenafil (50 mg) in volontari sani ha determinato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del CYP3A4 del metabolismo a livello della parete intestinale e pertanto può determinare modesti incrementi dei livelli plasmatici di sildenafil.

La somministrazione di dosi singole di antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non ha modificato la biodisponibilità di sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (per esempio tolbutamide, warfarina, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (per esempio inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antidepressivi triciclici), i diuretici tiazidici e simili, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (per esempio rifampicina e barbiturici). In uno studio condotto su volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse del CYP2C19) allo steady state (125 mg due volte al giorno) e di sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha prodotto una diminuzione del 62,6% e del 55,4% dell'AUC e della C_{max} di sildenafil rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, può causare diminuzioni più ampie delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può determinare gravi interazioni quando viene somministrato insieme a sildenafil.

Effetti di sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro

Sildenafil è un debole inibitore delle isoforme del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC₅₀>150 µM). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 µM, è improbabile che Sildenafil Angelini possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

Non ci sono dati disponibili sulle interazioni tra sildenafil e gli inibitori non specifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo.

Studi in vivo

In accordo con gli effetti noti sulla via ossido di azoto/cGMP (vedere il paragrafo 5.1), è stato osservato che sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i farmaci donatori di ossido di azoto o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil nei pazienti in terapia con alfa-bloccanti può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili. Questo si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.). In tre studi di interazione diretti l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosina. In questi studi di popolazione sono state osservate riduzioni medie aggiuntive della pressione in posizione supina rispettivamente di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg e riduzioni medie aggiuntive della pressione in posizione eretta rispettivamente di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati insieme in pazienti stabilizzati con la terapia a base di doxazosina, raramente sono stati segnalati casi di pazienti che hanno riportato ipotensione posturale sintomatica. Questi casi hanno incluso capogiri confusione della mente ma non sincope.

Non sono state osservate interazioni significative quando sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme a tolbutamide (250 mg) o warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di sanguinamento causato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'effetto ipotensivo dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo della tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. Nel corso di uno studio specifico di interazione, durante il quale sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme ad amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva della pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando sildenafil è stato somministrato in monoterapia a volontari sani (vedere il paragrafo 5.1).

Sildenafil (100 mg) non ha alterato la farmacocinetica allo *steady state* degli inibitori delle proteasi dell'HIV, saquinavir e ritonavir, entrambi substrati del CYP3A4.

In volontari sani maschi, sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha causato un aumento del 49% dell'AUC di bosentan e un aumento del 42% della Cmax di bosentan (125 mg due volte al giorno).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Sildenafil Angelini nelle donne non è indicato.

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza o durante l'allattamento.

Negli studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli, in seguito alla somministrazione orale di sildenafil non sono stati riscontrati eventi avversi rilevanti.

Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Poiché nel corso degli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiri e alterazioni della vista, prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli delle loro reazioni a Sildenafil Angelini.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Sildenafil Angelini è basato su 9570 pazienti trattati al regime posologico raccomandato nel corso di 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito negli studi clinici sono state cefalea, rossore, dispepsia, disturbi della vista, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore e disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse provenienti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte da un periodo stimato >10 anni. Poiché non tutte le reazioni avverse vengono segnalate al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ed incluse nel database di farmacovigilanza, le frequenze di queste reazioni non possono essere stabilite in modo affidabile.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse clinicamente importanti che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza superiore a quella del placebo e sono suddivise attraverso una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)).

Inoltre, la frequenza delle reazioni avverse clinicamente importanti segnalate dall'esperienza post-marketing è indicata come non nota.

Nell'ambito di ogni classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse clinicamente importanti segnalate con un'incidenza superiore a quella del placebo nell'ambito degli studi clinici controllati e reazioni

avverse clinicamente importanti segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing.

| Classificazione per sistemi e organi | Molto comune ($\geq 1/10$) | Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$) | Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) | Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) | |
|--------------------------------------|------------------------------|---|--|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | | | Rinite | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità | | |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiri | Sonnolenza, ipoestesia | Accidenti cerebrovascolari, attacco ischemico transitorio, convulsioni,* convulsioni ricorrenti,* sincope | |
| Patologie dell'occhio | | Alterata percezione dei colori**, Disturbi visivi, visione offuscata, | Disturbi della lacrimazione***, dolore agli occhi, fotofobia, fopsia, iperemia oculare, aumentata percezione della luce, congiuntivite | Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), * occlusione vascolare della retina,* emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, patologia retinica, glaucoma, difetti del campo visivo, diplopia, acuità visiva ridotta, miopia, astenopia, mosche volanti, patologia dell'iride, midriasi, visione con alone, edema oculare, gonfiore agli occhi, | |

| | | | | | |
|--|--|----------------------------|---|---|--|
| | | | | patologie dell'occhio, iperemia congiuntivale, irritazione oculare, sensibilità oculare anormale, edema delle palpebre, alterazione del colore della sclera | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Vertigini, tinnito | Sordità | |
| Patologie cardiache | | | Tachicardia, palpitazioni | Morte cardiaca improvvisa,* infarto del miocardio, aritmia ventricolare,* fibrillazione atriale, angina instabile | |
| Patologie vascolari | | Vampate, vampate di calore | Iperensione, ipotensione | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Congestione nasale | Epistassi, congestione sinusale | Tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale | |
| Patologie gastrointestinali | | Nausea, dispepsia | Malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca | Ipoestesia orale | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Rash cutaneo | Sindrome di Stevens-Johnson (SJS),* epidermolisi necrotica tossica (TEN)* | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto | | | Mialgia, dolore agli arti | | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|
| connettivo | | | | | |
| Patologie renali e urinarie | | | Ematuria | | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Emorragia del pene, priapismo,* ematospermia, erezioni prolungate. | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore | Irritabilità | | |
| Esami diagnostici | | | Aumento della frequenza cardiaca | | |

* Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.

** Distorsioni della visione dei colori: Cloropsia, Cromatopsia, Cianopsia, Eritropsia e Xantopsia

*** Patologie della lacrimazione: Occhio secco, disturbi della lacrimazione e aumento della lacrimazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 800 mg le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi più basse, ma la percentuale di incidenza e la gravità degli eventi è aumentata. La somministrazione di dosi da 200 mg non ha determinato un aumento di efficacia, ma l'incidenza delle reazioni avverse (mal di testa, vampate di calore, capogiri, dispepsia, congestione nasale, alterazione della vista) è aumentata.

In caso di sovradosaggio devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto,. L'emodialisi non accelera la clearance renale, perché sildenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici; Farmaci impiegati per la disfunzione erettile.

Codice ATC G04B E03

Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, sildenafil ripristina una funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene.

Il meccanismo fisiologico responsabile dell'erezione del pene implica il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L'ossido di azoto attiva quindi l'enzima guanil-ciclastasi, che provoca un aumento dei livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), producendo il rilassamento della muscolatura liscia nel corpo cavernoso e consentendo quindi l'afflusso di sangue.

Sildenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Sildenafil agisce sulle erezioni in modo periferico. Sildenafil non ha alcun effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso isolato dell'uomo, ma aumenta in modo efficace l'effetto rilassante dell'ossido di azoto (NO) su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP viene attivata, come avviene con la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte di sildenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto, affinché sildenafil possa produrre i previsti effetti farmacologici benefici, è necessaria la stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che sildenafil ha una selettività per la PDE5, la quale è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è superiore per la PDE5 rispetto alle altre fosfodiesterasi. Ha una selettività 10 volte superiore per la PDE6, coinvolta nella fototrasduzione della retina. Alle massime dosi raccomandate ha una selettività 80 volte superiore per la PDE1 e oltre 700 volte superiore per le PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare la selettività di sildenafil per la PDE5 è 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifico coinvolto nel controllo della contrattilità cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi clinici per valutare l'intervallo di tempo successivo all'assunzione del farmaco entro il quale sildenafil può produrre un'erezione in risposta allo stimolo sessuale. In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan) su pazienti a stomaco vuoto, il tempo medio di insorgenza nei soggetti che hanno ottenuto erezioni con una rigidità del 60% (sufficiente per un rapporto sessuale) è stato di 25 minuti (range 12-37 minuti). In un altro studio con RigiScan, a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione il sildenafil ha prodotto un'erezione in risposta allo stimolo sessuale.

Sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. La media delle massime riduzioni sulla pressione sistolica in posizione supina in seguito a somministrazione orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8,4 mmHg. La corrispondente variazione della pressione diastolica in

posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni pressorie rientrano negli effetti vasodilatatori di sildenafil, probabilmente dovuti ai maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG.

In uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di sildenafil 100 mg condotto su 14 pazienti con grave coronaropatia (CAD) (stenosi di almeno un'arteria coronarica >70%), i valori della pressione sistolica e diastolica media a riposo sono diminuiti rispettivamente del 7% e del 6% rispetto al basale. La pressione polmonare sistolica media è diminuita del 9%. Sildenafil non ha alterato la gittata cardiaca e non ha compromesso la circolazione sanguigna attraverso le arterie coronariche stenotiche.

Nel corso di uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile e angina cronica stabile sottoposti a test da sforzo che assumevano abitualmente farmaci antianginosi (a eccezione dei nitrati). I risultati non hanno evidenziato differenze clinicamente significative tra sildenafil e il placebo per quanto riguarda il tempo di intercorso per limitare l'angina.

In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 HUE, a distanza di un'ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie della percezione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella percezione dei colori sia correlato all'inibizione della PDE6, la quale è coinvolta nella fototrasduzione a cascata nella retina. Sildenafil non altera l'acutezza visiva o il senso cromatico. Nel corso di uno studio controllato verso placebo condotto su un esiguo numero di pazienti (n=9) con degenerazione maculare documentata in fase iniziale correlata all'età, l'impiego di sildenafil (singola dose da 100 mg) non ha evidenziato alterazioni clinicamente significative nei test della vista (acutezza visiva, reticolo di Amsler, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humphrey e fotostress).

In seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma.

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Nel corso di studi clinici sildenafil è stato somministrato a oltre 8000 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. Sono stati inclusi i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesioni del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti in fase di post-radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con condizioni cardiovascolari (vedere il paragrafo 4.3).

Negli studi clinici con dosi fisse, la percentuale dei pazienti che hanno riportato un miglioramento dell'erezione è stata del 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg), rispetto al 25% riportato con il placebo. Negli studi clinici controllati la percentuale di interruzione dovuta a sildenafil è stata bassa e simile a quella del placebo.

In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che hanno riportato un miglioramento durante il trattamento con sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia di sildenafil si sono mantenute negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi

per il trattamento della disfunzione erettile con sildenafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (media 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%). Dopo somministrazione orale di sildenafil, quando il farmaco viene impiegato al range posologico raccomandato (25-100 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in proporzione alla dose.

Quando sildenafil viene assunto insieme al cibo, la velocità di assorbimento si riduce con un ritardo medio nel t_{max} di 60 minuti e una riduzione media della C_{max} del 29%.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di sildenafil allo *steady state* (V_d), ovvero la distribuzione nei tessuti, è pari a 105 l. In seguito alla somministrazione di una singola dose orale da 100 mg, la concentrazione plasmatica massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché sildenafil (e il suo principale metabolita in circolo N-desmetil) è legato alle proteine plasmatiche per il 96%, questo determina una concentrazione plasmatica massima media di sildenafil libero pari a 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'eiaculato ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata.

Biotrasformazione

Sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale deriva

dalla N-demetilazione di sildenafil. Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello di sildenafil e una potenza *in vitro* per la PDE5 pari a circa il 50% di quella del farmaco immodificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono circa il 40% di quelle osservate per sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

Eliminazione

La clearance corporea totale di sildenafil è di 41 l/h, e l'emivita terminale è di 3-5 ore. In seguito a somministrazione orale o endovenosa sildenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti, principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) e in misura minore nelle urine (circa il 13% della dose orale somministrata).

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

Nei volontari sani anziani (65 anni o più) è stata osservata una riduzione della clearance di sildenafil, con concentrazioni plasmatiche di sildenafil e del metabolita attivo N-desmetil di circa il 90% superiori a quelle rilevate nei volontari sani più giovani (18-45 anni). A causa delle differenze correlate all'età nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente incremento nelle concentrazioni plasmatiche di sildenafil libero è stato di circa il 40%.

Insufficienza renale

Nei volontari con compromissione della funzionalità renale di grado da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-80 ml/min) non sono state rilevate alterazioni nella farmacocinetica di sildenafil in seguito a somministrazione di una singola dose orale da 50 mg. La AUC e la C_{max} medie del metabolita N-desmetil sono aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto a volontari di età analoga che non presentavano compromissione renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità interindividuale, queste differenze non sono risultate statisticamente significative. Nei volontari con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) è stata osservata una riduzione della clearance di sildenafil, con conseguenti incrementi medi della AUC (100%) e della C_{max} (88%) rispetto ai volontari di età analoga che non presentavano compromissione renale. Inoltre, la AUC e la C_{max} del metabolita N-desmetil sono aumentate in modo significativo, rispettivamente del 79 e del 200%.

Insufficienza epatica

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) la clearance di sildenafil è risultata ridotta, con un conseguente aumento della AUC (84%) e della C_{max} (47%), rispetto a volontari di età analoga che non presentavano compromissione epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con grave compromissione epatica non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato (anidro)
Cellulosa microcristallina
Copovidone
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Saccarina sodica
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/aclar/alluminio.

Dimensione delle confezioni

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA

VIALE AMELIA 70

00181 ROMA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042371017 – “25 Mg Compresse” 1 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

042371029 – “25 Mg Compresse” 2 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

042371031 – “25 Mg Compresse” 4 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

042371043 – “25 Mg Compresse” 6 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

042371056 – “25 Mg Compresse” 8 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

042371068 – “25 Mg Compresse” 10 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371070 – “25 Mg Compresse” 12 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371082 – “25 Mg Compresse” 16 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371094 – “25 Mg Compresse” 20 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371106 – “25 Mg Compresse” 24 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371118 – “25 Mg Compresse” 28 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371120 – “50 Mg Compresse” 1 Compresa in Blister PVC/ACLAR/Al
042371132 – “50 Mg Compresse” 2 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371144 – “50 Mg Compresse” 4 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371157 – “50 Mg Compresse” 6 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371169 – “50 Mg Compresse” 8 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371171 – “50 Mg Compresse” 10 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371183 – “50 Mg Compresse” 12 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371195 – “50 Mg Compresse” 16 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371207 – “50 Mg Compresse” 20 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371219 – “50 Mg Compresse” 24 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371221 – “50 Mg Compresse” 28 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371233 – “100 Mg Compresse” 1 Compresa in Blister PVC/ACLAR/Al
042371245 – “100 Mg Compresse” 2 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371258 – “100 Mg Compresse” 4 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371260 – “100 Mg Compresse” 6 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371272 – “100 Mg Compresse” 8 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371284 – “100 Mg Compresse” 10 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371296 – “100 Mg Compresse” 12 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371308 – “100 Mg Compresse” 16 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371310 – “100 Mg Compresse” 20 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371322 – “100 Mg Compresse” 24 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al
042371334 – “100 Mg Compresse” 28 Compresse in Blister PVC/ACLAR/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO