

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sildenafil Sandoz 25 mg compresse  
Sildenafil Sandoz 50 mg compresse  
Sildenafil Sandoz 100 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Sildenafil Sandoz 25 mg compresse*  
Ogni compressa contiene 25 mg di Sildenafil Sandoz (come citrato).

*Sildenafil Sandoz 50 mg compresse*  
Ogni compressa contiene 50 mg di Sildenafil Sandoz (come citrato).

*Sildenafil Sandoz 100 mg compresse*  
Ogni compressa contiene 100 mg di Sildenafil Sandoz (come citrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

La compressa di Sildenafil Sandoz 25 mg è rotonda, di colore azzurro, leggermente punteggiata, con una linea di frattura su un lato e con inciso "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.

La compressa di Sildenafil Sandoz 50 mg è rotonda, di colore azzurro, leggermente punteggiata, con due linee di frattura a croce su un lato e con inciso "50" sull'altro. La compressa può essere divisa in quattro parti uguali. L'assunzione della compressa intera o l'assunzione concomitante di due quarti dipende dalla posologia.

La compressa di Sildenafil Sandoz 100 mg è rotonda, di colore azzurro, leggermente punteggiata, con due linee di frattura a croce su entrambi i lati e con inciso "100" su un lato.

La compressa può essere divisa in quattro parti uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sildenafil è indicato nei maschi adulti affetti da disfunzione erettile, ovvero l'incapacità di raggiungere o di mantenere un'erezione adeguata a un'attività sessuale soddisfacente.

Affinché sildenafil 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. La massima frequenza di dosaggio raccomandata è una volta al giorno. Se sildenafil viene assunto in concomitanza con il cibo, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere il paragrafo 5.2).

##### Popolazioni speciali

###### Anziani

Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti posologici ( $\geq 65$  anni).

###### Danno renale

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

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

###### Compromissione epatica

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

###### Popolazione pediatrica

Sildenafil non è indicato negli individui di età inferiore ai 18 anni.

Uso nei pazienti in trattamento con altri medicinali

Ad 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, in pazienti che sono 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

Per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

La co-somministrazione degli inibitori della PDE5, compreso sildenafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

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

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico devono essere effettuate un'anamnesi e una visita fisiologica, al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le potenziali cause alla base della patologia.

##### Fattori di rischio cardiovascolari

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 con aumentata sensibilità agli effetti vasodilatatori includono quelli con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (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 autonomo della pressione sanguigna.

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

Durante la fase di post-marketing, in associazione temporale all'uso di sildenafil, 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, 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 trattamenti inibitori della PDE5, o altri trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) contenenti sildenafil, o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste combinazioni non è raccomandato.

### Effetti sulla vista

In associazione con l'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 rara condizione, sono stati riportati spontaneamente e in uno studio osservazionale in associazione all'uso di sildenafil e inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti che in caso di improvvisi problemi alla vista, devono interrompere l'assunzione di sildenafil 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 procedere con cautela quando sildenafil viene somministrato a 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. Sildenafil deve pertanto essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

### Donne

Sildenafil non è indicato nelle donne.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

### Effetti di altri medicinali su sildenafil

#### *Studi in vitro*

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

#### *Studi in vivo*

L'analisi farmacocinetica dei dati provenienti dagli 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 in concomitanza 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 molto potente del citocromo P450, è stato somministrato (500 mg due volte al giorno) in concomitanza con sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario 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 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 coerente con i marcati effetti che ritonavir esercita su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Sildenafil non influisce sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir non è consigliata (vedere il paragrafo 4.4) e comunque la dose massima di sildenafil non deve superare in nessun caso i 25 mg nelle 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 stato stazionario 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 stato stazionario 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 successiva 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) a volontari sani ha determinato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del metabolismo a livello della parete intestinale del CYP3A4 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 su tutti i prodotti 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, warfarin, 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<sub>max</sub> 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 tra attivatore dei canali di potassio e nitrato. A causa della componente nitrato possiede il potenziale di 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 (IC<sub>50</sub>>150 µM). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 µM, è improbabile che sildenafil possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

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

##### *Studi in vivo*

Coerentemente 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).

Riociguat: Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso sildenafil, è controindicato (vedere 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 specifici studi di interazione farmaco-farmaco l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati contemporaneamente a pazienti con iperplasia 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 co-somministrati a 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 e confusione mentale, 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 degli effetti indesiderati 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, si è verificata una riduzione aggiuntiva della pressione sistolica in posizione supina pari a 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva della pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state di entità analoga 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 stato stazionario 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 49,8% 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**

Sildenafil non è indicato nelle donne.

Non ci sono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza o in allattamento.

Nel corso di 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.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di sildenafil è basato su 9570 pazienti in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate tra i pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito degli studi clinici sono state cefalea, rossore, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

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

## Elenco tabellare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse importanti dal punto di vista medico, che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza superiore a quella del placebo, suddivise in base alla classificazione dei sistemi e degli organi e alla frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )).

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 del monitoraggio post-marketing.**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000, &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000, &lt; 1/1.000</math>)</b>
Infezioni e infestazioni			Rinite	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza, ipoestesia	Accidenti cerebrovascolari, attacco ischemico transitorio, crisi convulsiva, crisi convulsive ricorrenti*, sincope

Patologie dell'occhio		Alterata percezione dei colori**, Disturbi visivi, visione offuscata	Disturbi della lacrimazione***, dolore agli occhi, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare, luminosità visiva, 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		Rossore, 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			Eruzione cutanea	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS),* necrolisi tossica epidermica(TEN)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore agli arti	
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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **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 misure standard di supporto, a seconda della necessità. Non si prevede che l'emodialisi acceleri la clearance renale, poiché 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, cioè 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-ciclasa, 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 potente 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 il 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 più potente 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 PDE 2, 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-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi clinici allo specifico scopo di 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) con sildenafil. In un altro studio con RigiScan, a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione della dose di sildenafil è stato ancora in grado di produrre 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 sono coerenti con gli 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 mostrato effetti sulla gittata cardiaca e non ha compromesso la circolazione sanguigna attraverso le arterie coronariche stenotiche.

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile ed angina cronica stabile che regolarmente ricevevano medicinali antianginosi (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno dimostrato differenze clinicamente significative nei tempi di insorgenza dell'angina tra il sildenafil e il placebo.

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 la sensibilità al contrasto. Nel corso di uno studio controllato con 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 distinguere i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humprey 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 (vedere paragrafo 4.6).

#### 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%), prostatectomia transuretrale (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 danno renale o compromissione epatica e pazienti con specifiche patologie 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 con il medicinale di riferimento contenente sildenafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%). In seguito a somministrazione orale di sildenafil, sopra il 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* ( $V_d$ ) è pari a 105 l, il che indica una distribuzione nei tessuti. 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 del 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 genitore. 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, con una conseguente emivita terminale 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 nella funzione renale*

Nei volontari con danno 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 fino a 126% e fino a 73%, rispetto a volontari di età analoga che non presentavano compromissione della funzionalità renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità interindividuale, queste differenze non sono risultate statisticamente significative. Nei volontari con grave danno 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 danno renale. Inoltre, la AUC e la  $C_{max}$  del metabolita N-desmetil sono aumentate in modo significativo, rispettivamente del 200 e del 79%.

#### *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 della funzionalità 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 e sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio idrogeno fosfato (anidro)  
Cellulosa microcristallina  
Copolidone  
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 aclar/alluminio.

### 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 istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
Largo U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)

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

041306010 - "25 Mg Compresse" 1 Compresa In Blister Aclar/Al  
041306022 - "25 Mg Compresse" 2 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306034 - "25 Mg Compresse" 4 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306046 - "25 Mg Compresse" 6 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306059 - "25 Mg Compresse" 8 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306061 - "25 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306073 - "25 Mg Compresse" 12 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306085 - "25 Mg Compresse" 16 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306097 - "25 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306109 - "25 Mg Compresse" 24 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306111 - "25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306123 - "50 Mg Compresse" 1 Compresa In Blister Aclar/Al  
041306135 - "50 Mg Compresse" 2 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306147 - "50 Mg Compresse" 4 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306150 - "50 Mg Compresse" 6 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306162 - "50 Mg Compresse" 8 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306174 - "50 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306186 - "50 Mg Compresse" 12 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306198 - "50 Mg Compresse" 16 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306200 - "50 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306212 - "50 Mg Compresse" 24 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306224 - "50 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306236 - "100 Mg Compresse" 1 Compresa In Blister Aclar/Al  
041306248 - "100 Mg Compresse" 2 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306251 - "100 Mg Compresse" 4 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306263 - "100 Mg Compresse" 6 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306275 - "100 Mg Compresse" 8 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306287 - "100 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306299 - "100 Mg Compresse" 12 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306301 - "100 Mg Compresse" 16 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306313 - "100 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306325 - "100 Mg Compresse" 24 Compresse In Blister Aclar/Al  
041306337 - "100 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Aclar/Al

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

Data della prima autorizzazione: Marzo 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**