

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRESCOFIL 25 mg compresse rivestite con film  
PRESCOFIL 50 mg compresse rivestite con film  
PRESCOFIL 100 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di sildenafil (come citrato).  
Eccipiente: 62,38 mg di lattosio monoidrato per ciascuna compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sildenafil (come citrato).  
Eccipiente: 124,76 mg di lattosio monoidrato per ciascuna compressa.

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sildenafil (come citrato).  
Eccipiente: 249,52 mg di lattosio monoidrato per ciascuna compressa.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

25 mg: compresse rivestite con film blu, ellittiche, biconvesse, marcate con "SL25" da un lato.  
50 mg: compresse rivestite con film blu, ellittiche, biconvesse, marcate con "SL50" da un lato.  
100 mg: compresse rivestite con film blu, ellittiche, biconvesse, marcate con "SL100" da un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di uomini con disfunzione erettile, che è l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per una soddisfacente prestazione sessuale.  
Affinché PRESCOFIL sia efficace, è necessaria una stimolazione sessuale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uso negli adulti*

La dose raccomandata è 50 mg da prendere circa un'ora prima dell'attività sessuale.  
Sulla base dell'efficacia e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 100 mg o ridotta fino a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. La frequenza di dose massima raccomandata è una volta al giorno. Se PRESCOFIL viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'attività può essere ritardata rispetto al digiuno (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazioni speciali*

##### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

Ai pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min) si applicano le raccomandazioni di dose descritte nel paragrafo "Uso negli adulti".

Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina  $<30$  ml/min) deve essere presa in considerazione una dose di 25 mg. Sulla base dell'efficacia e della tolleranza, la dose può essere aumentata gradualmente fino a 50 mg o 100 mg, in base alla necessità.

#### *Compromissione epatica*

Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (ad es. cirrosi) deve essere presa in considerazione una dose di 25 mg. Sulla base dell'efficacia e della tolleranza, la dose può essere aumentata gradualmente fino a 50 mg o 100 mg, in base alla necessità.

#### *Popolazione pediatrica*

PRESCOFIL non è indicato in soggetti di età inferiore a 18 anni.

#### *Uso in pazienti che assumono altri medicinali*

Ad eccezione del ritonavir, la cui somministrazione concomitante con sildenafil non è consigliata (vedere paragrafo 4.4), nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, nei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti i pazienti devono essere stabilizzati con una terapia a base di alfa-bloccanti. Si deve inoltre considerare l'inizio del trattamento con sildenafil a una dose di 25 mg (vedere 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 i suoi noti effetti sulla sequenza ossido nitrico/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), il sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati e la sua somministrazione concomitante con donatori di ossido nitrico (come il nitrito di amile) o nitrati in qualsiasi forma è pertanto controindicata.

La somministrazione contemporanea di inibitori della PDE5, incluso sildenafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata poiché potrebbe portare ad ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere usati in uomini per i quali l'attività sessuale non è consigliabile (ad es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari quali angina instabile o disfunzione cardiaca grave).

PRESCOFIL è controindicato in pazienti che soffrono di perdita della visione da un occhio, a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che

questo episodio sia connesso o meno con una precedente esposizione a inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza del sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e il suo uso è pertanto controindicato: compromissione epatica grave, ipotensione (pressione sanguigna <90/50 mmHg), anamnesi recente di ictus o infarto miocardico e disturbi degenerativi ereditari genetici della retina come la *retinite pigmentosa* (una minoranza di questi pazienti ha disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

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

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, deve essere condotta un'anamnesi medica e un esame fisico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinarne le potenziali cause.

##### Fattori di rischio cardiovascolare

Prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, il medico deve prendere in considerazione le condizioni cardiovascolari dei propri pazienti, perché esiste un certo grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Il sildenafil ha proprietà vasodilatatorie, che causano diminuzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1). Prima di prescrivere il sildenafil, i medici devono considerare attentamente se i pazienti con determinate condizioni preesistenti possano essere soggetti ad effetti avversi di carattere vasodilatatorio, in particolare in associazione all'attività sessuale. I pazienti con aumentata sensibilità ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione del flusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva), o quelli con sindrome rara di atrofia di sistemi multipla che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomico della pressione sanguigna.

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

Nel periodo post-marketing, in associazione temporale con l'uso di sildenafil, sono stati riferiti eventi cardiovascolari gravi, inclusi infarto miocardico, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione e ipotensione.

La maggior parte di questi pazienti, ma non tutti, avevano precedenti fattori di rischio cardiovascolare. Molti eventi si sono manifestati durante o immediatamente dopo il rapporto sessuale e qualcuno si è verificato subito dopo l'uso di sildenafil in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano correlati direttamente a questi o ad altri fattori.

##### Priapismo

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, devono essere usati con cautela in pazienti con deformazione anatomica del pene (quali angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie), oppure in pazienti che presentano patologie che possano predisporli al priapismo (quali anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post marketing, con l'uso di sildenafil, sono state riportate erezioni prolungate e priapismo. In caso di un'erezione che persiste per più di 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente ad un medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si può verificare danno al tessuto del pene e impotenza permanente.

##### Uso concomitante con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti della disfunzione erettile.

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di sildenafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti della ipertensione polmonare arteriosa (IAP) contenenti sildenafil (REVATIO), o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Per questo motivo l'uso di tale combinazione non è raccomandato.

#### Effetti sulla vista

Sono stati riportati casi spontanei di difetti della vista connessi con l'assunzione di sildenafil e altri inibitori del PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica, una patologia rara, sono stati riportati spontaneamente e in studi osservazionali connessi con l'assunzione di sildenafil ed altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati che in caso di improvvisi difetti della vista, devono interrompere l'assunzione di Prescofil e consultare immediatamente il medico (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso concomitante con ritonavir

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

#### Uso concomitante di alfa-bloccanti

Si consiglia cautela quando si somministra il sildenafil a pazienti che assumono un alfa-bloccante, perché la somministrazione concomitante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). È più probabile che ciò accada entro 4 ore dopo la dose di sildenafil. Per minimizzare il potenziale sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti devono essere stabilizzati dal punto di vista emodinamico con una terapia alfa-bloccante prima di iniziare il trattamento con sildenafil. Si deve prendere in considerazione di iniziare la terapia con sildenafil a una dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare in caso di sintomi di ipotensione posturale.

#### Effetti sul sanguinamento

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

#### Eccipienti

PRESCOFIL contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### Donne

PRESCOFIL non è indicato per l'uso nelle donne.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### *Effetto di altri medicinali sul sildenafil*

#### Studi in vitro

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

#### Studi in vivo

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati degli studi clinici ha indicato una riduzione della clearance del sildenafil somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (quali ketoconazolo, eritromicina, cimetidina).

Sebbene in questi pazienti non sia stato osservato un aumento dell'incidenza di eventi avversi, quando il sildenafil viene somministrato in concomitanza con gli inibitori di CYP3A4, deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

La somministrazione concomitante dell'inibitore della HIV proteasi ritonavir, che è un potente inibitore del citocromo P450, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno) con sildenafil (100 mg in singola dose) ha causato un aumento del 300% (4 volte) della  $C_{max}$  del sildenafil e un aumento del 1000% (11 volte) dell'AUC plasmatica del sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil sono stati di circa 200 ng/ml rispetto a circa 5 ng/ml quando il sildenafil è stato somministrato da solo, coerentemente con gli effetti marcati del ritonavir in un'ampia gamma di substrati del citocromo P450. Il sildenafil non ha effetto sulla farmacocinetica del ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.4) e in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve eccedere in alcuna circostanza i 25 mg entro 48 ore.

La somministrazione concomitante dell'inibitore della HIV proteasi saquinavir, un inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno) con sildenafil (100 mg in singola dose) ha causato un aumento del 140% della  $C_{max}$  del sildenafil e un aumento del 210% dell'AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha avuto effetto sulla farmacocinetica del saquinavir (vedere paragrafo 4.2). Si prevede che gli inibitori del CYP3A4 più forti, quali ketoconazolo e itraconazolo, abbiano effetti maggiori.

Quando è stata somministrata una dose singola di sildenafil 100 mg con eritromicina, un inibitore moderato del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni) c'è stato un aumento del 182% dell'esposizione sistemica al sildenafil (AUC). In volontari maschi sani normali, non c'è stata evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) su AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , costante di velocità di eliminazione o successiva emivita di sildenafil o del suo principale metabolita circolante. La cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e inibitore non specifico del CYP3A4, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil quando è stata somministrata con sildenafil (50 mg) in volontari sani.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del metabolismo mediato dal CYP3A4 nella parete intestinale e può causare modesti aumenti dei livelli plasmatici di sildenafil.

Singole dosi di antiacidi (magnesio idrossido/alluminio idrossido) non hanno influenzato la biodisponibilità del sildenafil.

Benchè non siano stati condotti studi di interazione specifici per tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato effetti di medicinali concomitanti sulla farmacocinetica del sildenafil raggruppati come inibitori del CYP2C9 (quali tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori del CYP2D6 (quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazidici e analoghi, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, bloccanti del canale del calcio, antagonisti

dei recettori beta-adrenergici o induttori del metabolismo mediato dal CYP450 (come rifampicina, barbiturici).

In uno studio su maschi volontari sani, la cosomministrazione di un antagonista dell'endotelina, il bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], CYP2C9 ed eventualmente del CYP2C19) allo stadio stazionario (125 mg due volte al giorno) con sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno) ha determinato una riduzione dell'AUC e della Cmax del sildenafil del 62.6% e del 55.4% rispettivamente. Per questo motivo, la somministrazione concomitante di un forte induttore del CYP3A4, come la rifampicina, ci si aspetta che causi una maggiore diminuzione delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil.

Il nicorandil è un ibrido tra attivatore del canale del potassio e nitrato. A causa del componente nitrato può causare gravi interazioni con il sildenafil.

### *Effetti del sildenafil su altri medicinali*

#### Studi in vitro

Il sildenafil è un debole inibitore delle isoforme del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC<sub>50</sub>>150 µM). Considerate le concentrazioni plasmatiche massime di circa 1 µM dopo le dosi raccomandate, è improbabile che PRESCOFIL alteri la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

Non ci sono dati sull'interazione tra sildenafil e inibitori non specifici della fosfodiesterasi quali teofillina o dipiridamolo.

#### Studi in vivo

Coerentemente con i suoi noti effetti sulla sequenza ossido nitrico/cGMP (vedere paragrafo 5.1), il sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati e la sua somministrazione concomitante con donatori dell'ossido nitrico (come il nitrito di amile) o nitrati in qualsiasi forma è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Riociguat: Studi preclinici hanno mostrato effetto sistemico di ulteriore riduzione della pressione del sangue quando un inibitore delle PDE5 era combinato con il riociguat. Negli studi clinici il riociguat ha dimostrato di aumentare l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'erano evidenze di un effetto clinico favorevole della combinazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, incluso il sildenafil è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti che assumono una terapia con gli alfa-bloccanti può causare ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili. È più probabile che ciò accada entro 4 ore dopo la dose di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi specifici di interazione farmaco-farmaco l'alfa-bloccante doxazosina (4 e 8 mg) e il sildenafil (25, 50 o 100 mg) sono stati somministrati simultaneamente a pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con una terapia di doxazosina.

In questa popolazione di studio, sono state osservate ulteriori riduzioni medie della pressione sanguigna in posizione supina di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, e 8/4 mmHg e ulteriori riduzione medie della pressione sanguigna in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, e 4/5 mmHg rispettivamente. Quando sono stati somministrati simultaneamente sildenafil e doxazosina a pazienti stabilizzati a una terapia con doxazosina, sono stati segnalati raramente casi di pazienti che hanno sviluppato ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni includevano capogiri e sensazione di leggerezza, ma non sincope.

Non sono comparse interazioni significative quando è stato somministrato sildenafil (50 mg) in concomitanza con tolbutamide (250 mg) o warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9. Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento degli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli medi massimi di alcool di 80 mg/dl.

Le seguenti classi di antipertensivi considerate assieme non hanno mostrato alcuna differenza nel profilo di effetti indesiderati nei pazienti che assumevano sildenafil rispetto al placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e agenti ad azione centrale), bloccanti dei neuroni adrenergici, bloccanti dei canali del calcio e bloccanti dei recettori alfa-adrenergici.

In uno studio specifico di interazione in cui il sildenafil (100 mg) veniva somministrato in concomitanza con l'amlodipina in pazienti ipertesi, vi è stata una riduzione aggiuntiva della pressione sanguigna sistolica in posizione supina di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva della pressione sanguigna diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni aggiuntive della pressione sanguigna sono state di entità simile a quelle osservate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia a volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

Il sildenafil (100 mg) non ha influenzato la farmacocinetica allo stato stazionario degli inibitori dell'HIV proteasi, saquinavir e ritonavir, entrambi substrati del CYP3A4.

In volontari maschi sani, il sildenafil allo stadio stazionario (80 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento del 49.8% nell'AUC del bosentan e del 42% nella Cmax del bosentan (125 mg due volte al giorno).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

PRESCOFIL non è indicato per l'uso nelle donne.

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

Negli studi sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non sono stati rilevati effetti avversi rilevanti in seguito a somministrazione orale di sildenafil.

Non ci sono stati effetti sulla motilità o sulla morfologia spermatica dopo una singola somministrazione orale di 100 mg di sildenafil in volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

PRESCOFIL altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare di macchinari.

Poiché negli studi clinici con sildenafil sono stati riferiti capogiri e alterazioni della vista, i pazienti devono conoscere le proprie reazioni a PRESCOFIL prima di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del PRESCOFIL è basata su 9570 pazienti trattati al regime posologico raccomandato in 74 studi clinici controllati in doppio cieco verso placebo.



Le reazioni avverse più comunemente segnalate negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil sono stati cefalea, vampate, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi della vista, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse derivanti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte coprendo un periodo stimato >10 anni. Poichè non vengono segnalate tutte le reazioni avverse 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 riportata di seguito tutte le reazioni avverse importanti dal punto di vista medico, che si sono manifestate negli studi clinici con un'incidenza maggiore rispetto al placebo sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: reazioni avverse importanti dal punto di vista medico segnalate con una incidenza maggiore rispetto al placebo in studi clinici controllati e reazioni avverse importanti dal punto di vista medico segnalate durante la sorveglianza post- marketing**

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			rinite	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			ipersensibilità	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	capogiri	sonnolenza, ipoestesia	accidente cerebrovascolare, sincope, attacco ischemico transitorio, convulsioni*, convulsioni ricorrenti*
<b>Patologie dell'occhio</b>		disturbi visivi, distorsione visiva dei colori**, visione offuscata	congiuntivite, disturbi di lacrimazione***, dolore all'occhio, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare, aumentata percezione della luce,	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)*, occlusione retinica vascolare*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, disturbi della retina, Glaucoma, difetto del campo visivo, diplopia, ridotta acuità visiva,

				miopia, astenopia, mosche volanti nel vitreo, disturbi dell'iride, midriasi, visione con alone, edema dell'occhio, gonfiore dell'occhio, patologie dell'occhio, iperemia congiuntivale, irritazione dell'occhio, sensazione anomala nell'occhio, edema della palpebra, alterazione del colore della sclera.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			vertigini, tinnito	sordità
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate, vampate di calore	ipertensione, ipotensione	
<b>Patologie cardiache</b>			palpitazioni, tachicardia	infarto del miocardio, fibrillazione atriale, aritmia ventricolare*, angina instabile, morte cardiaca improvvisa*
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		congestione nasale	epistassi, congestione sinusale	tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
<b>Patologie gastrointestinali</b>		nausea, dispepsia	malattia da reflusso gastro-esofageo, vomito, dolore addominale superiore, bocca secca,	ipoestesia orale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			eruzione cutanea (rash)	Sindrome di Steven-Johnson (SJS)*, Necrolisi epidermica tossica (TEN)*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico</b>			mialgia, dolore agli arti	

<b>e del tessuto connettivo</b>				
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			ematuria	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				priapismo*, erezione prolungata, emorragia del pene, ematospermia,
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			dolore al petto, affaticamento, sensazione di calore	irritabilità
<b>Esami diagnostici</b>			aumento del ritmo cardiaco	

\*Riportati solo durante la sorveglianza post marketing

\*\*Distorsione dei colori: Cloropsia, Cromatopsia, Cianopsia, Eritropsia, Xantopsia.

\*\*\*Disturbi della lacrimazione: occhio secco, disturbi della lacrimazione, 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

In studi con dose singola su volontari fino a dosi di 800 mg le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi inferiori, ma il tasso di incidenza e la gravità erano aumentate. Dosi di 200 mg non hanno causato aumento dell'efficacia ma l'incidenza delle reazioni avverse (cefalea, vampate, capogiri, dispepsia, congestione nasale, alterazione della vista) era aumentata.

Nei casi di sovradosaggio, devono essere adottate misure standard di supporto, a seconda delle necessità. Non è previsto che la dialisi renale acceleri la clearance poiché il sildenafil si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche e non è eliminato nell'urina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, farmaci utilizzati per la disfunzione erettile, codice ATC: G04B E03

#### Meccanismo d'azione

Il sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In una situazione naturale, cioè con stimolazione sessuale, ristabilisce la funzione erettile compromessa aumentando il flusso sanguigno nel pene.

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

Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione del cGMP. Nelle erezioni il sildenafil ha un sito di azione periferico. Il sildenafil non ha effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso isolato dell'uomo ma aumenta potentemente l'effetto rilassante dell'NO su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP viene attivata, come avviene durante la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del sildenafil causa un aumento dei livelli di cGMP del corpo cavernoso. Pertanto, affinché il sildenafil produca i suoi effetti farmacologici benefici, è necessaria la stimolazione sessuale.

#### Effetti farmacodinamici

Studi in vitro hanno dimostrato che il sildenafil è selettivo per la PDE5, coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note. Si ha una selettività 10 volte superiore per la PDE6 coinvolta nella sequenza di fototrasduzione della retina. Alle dosi massime raccomandate, si ha una selettività di 80 volte superiore per la PDE1 e di oltre 700 volte per la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, la selettività del sildenafil per la PDE5 è 4000 volte superiore a quella per la PDE3, la isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati specificamente condotti due studi clinici per valutare l'intervallo di tempo dopo la somministrazione entro il quale il sildenafil può produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan) su pazienti a stomaco vuoto, il tempo medio all'insorgenza in coloro che hanno ottenuto erezioni con rigidità del 60% (sufficiente al rapporto sessuale) era di 25 minuti (range 12-37 minuti) con sildenafil. In uno studio RigiScan separato, il sildenafil era ancora in grado di produrre un'erezione in risposta a stimolazione sessuale a distanza di 4-5 ore dopo la dose.

Il sildenafil causa lievi e transitorie riduzioni della pressione sanguigna che, nella maggioranza dei casi, non si traducono in effetti clinici. Le riduzioni massime medie nella pressione sanguigna sistolica in posizione supina in seguito a dose orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8,4 mmHg. Il corrispondente cambiamento nella pressione sanguigna diastolica in posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni della pressione sanguigna sono coerenti con gli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente a causa dei livelli di cGMP della muscolatura liscia vascolare. Dosi orali singole di sildenafil fino a 100 mg non hanno prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG in volontari sani.

In uno studio sugli effetti emodinamici di una dose orale singola di 100 mg di sildenafil condotto su 14 pazienti con grave coronaropatia (CAD) (stenosi >70% di almeno un'arteria coronarica), le pressioni sanguigne medie sistoliche e diastoliche sono diminuite del 7% e del 6% rispettivamente rispetto al basale. La pressione sanguigna sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Il sildenafil

non ha mostrato effetti sulla performance cardiaca e non ha compromesso il flusso sanguigno attraverso le arterie coronariche colpite da stenosi.

Non sono state osservate differenze significative del tempo di insorgenza di angina limitante per il sildenafil rispetto al placebo nel corso di uno studio in doppio cieco e controllato con placebo sullo stress da sforzo su 144 pazienti con disfunzione erettile e angina cronica stabile, che assumevano regolarmente farmaci contro l'angina (ad eccezione dei nitrati).

In alcuni soggetti sono state rilevate differenze lievi e transitorie della differenziazione dei colori (blu/verde) utilizzando il test dei 100 colori di Farnsworth-Munsell a 1 ora da una dose da 100 mg, senza effetti evidenti dopo 2 ore dopo la dose. Il meccanismo postulato per questo cambiamento nella differenziazione dei colori è collegata all'inibizione della PDE6, coinvolta nella cascata di fototrasduzione della retina. Il sildenafil non ha effetto sull'acuità visiva o sulla sensibilità al contrasto. In un piccolo studio controllato con placebo su pazienti con degenerazione maculare precoce documentata (n=9), il sildenafil (dose singola, 100 mg) non ha dimostrato cambiamenti significativi nei test visivi condotti (acuità visiva, griglia di Amsler, semaforo simulato per differenziazione dei colori, perimetro di Humphrey e fotostress).

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 4.6).

#### *Altre informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato a oltre 8000 pazienti tra 19 e 87 anni di età. Sono stati inclusi i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti ipertesi (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione al 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 o sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti con chirurgia pelvica, pazienti dopo radioterapia, pazienti con compromissione renale o epatica grave e pazienti con alcune condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

In studi a dose fissa, le percentuali di pazienti che hanno riferito un miglioramento dell'erezione con il trattamento era del 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg) rispetto al 25% del placebo. In studi clinici controllati il tasso di interruzione dovuta al sildenafil era basso e simile al placebo.

In tutti gli studi, la percentuale di pazienti che hanno riferito un miglioramento con il sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), malattia cardiaca ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesione al midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil sono state 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 PRESCOFIL in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'impiego in pediatria.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il sildenafil viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo somministrazione orale di sildenafil, l'AUC e la  $C_{max}$  aumentano proporzionalmente con la dose nell'intervallo di dosi raccomandato (25-100 mg).

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

### Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario ( $V_d$ ) per il sildenafil è 105 l, che indica la distribuzione nei tessuti. Dopo una dose orale singola di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima di sildenafil è circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (e il suo principale metabolita circolante N-demetil) si lega alle proteine plasmatiche per il 96%, ciò causa una concentrazione plasmatica libera massima di 18 ng/ml (38 nM). Il legame con le proteine è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

Nei volontari sani che ricevono sildenafil (dose singola di 100 mg), meno dello 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'eiaculato 90 minuti dopo la dose.

### Biotrasformazione

Il sildenafil viene eliminato principalmente dagli isoenzimi epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via minore). Il principale metabolita circolante deriva dalla N-demetilazione del sildenafil. Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello del sildenafil e una efficacia in vitro per la PDE5 di circa il 50% rispetto al farmaco originario. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono di circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-demetil è ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

### Eliminazione

La clearance corporea totale del sildenafil è di 41 l/h con una conseguente emivita della fase terminale di 3-5 ore. Dopo somministrazione orale o endovenosa, il sildenafil viene escreto in 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 speciali gruppi di pazienti*

#### Anziani

Nei volontari anziani sani (65 anni e oltre) la clearance del sildenafil era ridotta, con concentrazioni plasmatiche di circa il 90% più elevate del sildenafil e del metabolita attivo N-demetil rispetto a quelle osservate nei giovani volontari sani (18-45 anni). A causa delle differenze di età nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica libera di sildenafil è stato di circa il 40%.

#### Insufficienza renale

Nei volontari con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min) la farmacocinetica del sildenafil non era alterata dopo l'assunzione di una dose orale singola di 50 mg. La AUC e la  $C_{max}$  medie del metabolita N-demetil sono aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione renale. Tuttavia, a causa della elevata variabilità individuale, queste differenze non sono state statisticamente significative. Nei volontari con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) la clearance del sildenafil era ridotta con aumenti medi di AUC e  $C_{max}$  rispettivamente del

100% e dell'88% rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione renale. In aggiunta, i valori di AUC e  $C_{max}$  per il metabolita N- demetil erano significativamente aumentati rispettivamente del 200% e del 79%.

#### Insufficienza epatica

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) la clearance del sildenafil era ridotta, con aumenti di AUC (84%) e  $C_{max}$  (47%) rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione epatica. Non è stata studiata la farmacinetica del sildenafil in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Povidone K29-32 (E1201)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento:

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 6000  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare al di sotto di 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC-PVDC/Alluminio in scatole da 1, 4, 8 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

S.F. Group srl  
Via Tiburtina, 1143  
00156 Roma  
Italia

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

«25 mg compresse rivestite con film» 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175011

«25 mg compresse rivestite con film» 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175023

«25 mg compresse rivestite con film» 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175035

«25 mg compresse rivestite con film» 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175047

«50 mg compresse rivestite con film» 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175050

«50 mg compresse rivestite con film» 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175062

«50 mg compresse rivestite con film» 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175074

«50 mg compresse rivestite con film» 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175086

«100 mg compresse rivestite con film» 1 compressa in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175098

«100 mg compresse rivestite con film» 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175100

«100 mg compresse rivestite con film» 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL  
A.I.C. n. 041175112

«100 mg compresse rivestite con film» 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL



A.I.C. n. 041175124

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

Data della prima autorizzazione: 15 febbraio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

|

Agenzia Italiana del Farmaco