

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sildenafil Ranbaxy 50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sildenafil, come sildenafil citrato.  
Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene: 1,774 mg di Ponceau 4R (E124).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Sildenafil Ranbaxy 50 mg compresse rivestite con film, sono compresse di colore rosso, a forma triangolare arrotondata, con impresso "S22" su un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sildenafil Ranbaxy è indicato negli uomini adulti affetti da disfunzione erettile, che è l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per una soddisfacente prestazione sessuale.

Affinché Sildenafil Ranbaxy 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 secondo necessità circa un'ora prima dell'attività sessuale.

Sulla base dell'efficacia e della tolleranza, la dose può essere aumentata a 100 mg o ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è 100 mg. La massima frequenza di dosaggio raccomandata è di una volta al giorno. Se Sildenafil Ranbaxy viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazioni speciali*

##### *Popolazione anziana*

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti anziani (di età  $\geq 65$  anni).

##### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Ai pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina = 30-80 ml/min) si applicano le raccomandazioni della 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 tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi graduali da 50 mg a 100 mg, quando necessario.

#### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Poiché la *clearance* del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (per esempio cirrosi), deve essere presa in considerazione una dose di 25 mg. Sulla base dell'efficacia e della tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi graduali da 50 mg a 100 mg, quando necessario.

#### *Popolazione pediatrica*

Sildenafil Ranbaxy non è indicato in soggetti di età inferiore ai 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. Per minimizzare il potenziale sviluppo di ipotensione posturale in pazienti trattati con alfa-bloccanti, questi pazienti devono essere stabilizzati con una terapia alfa-bloccante prima di iniziare il trattamento con sildenafil. 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 via 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 dell'ossido nitrico (come l'amilnitrito) o nitrati in qualsiasi 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 medicinali per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere usati in uomini per i quali l'attività sessuale non è consigliabile (per esempio pazienti con gravi disturbi cardiovascolari quali angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Sildenafil Ranbaxy è controindicato in pazienti che soffrono di perdita della vista da un occhio, a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non artritica (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 malattie ereditarie degenerative della retina come la *retinite pigmentosa* (una minoranza di questi pazienti ha malattie genetiche della fosfodiesterasi retinica).

#### **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, poiché 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 sildenafil, i medici devono considerare attentamente se i pazienti con determinate condizioni preesistenti possano essere soggetti a reazioni avverse a causa di tali effetti vasodilatatori, in particolare in associazione ad attività sessuale. I pazienti con aumentata sensibilità ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione del flusso ventricolare sinistro (per esempio stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica), o quelli con rara sindrome di atrofia sistemica multipla che si manifesta come grave compromissione del controllo autonomico della pressione sanguigna.

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

Nel periodo post-marketing, in associazione temporale con l'uso di Sildenafil Ranbaxy, sono stati segnalati 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 verificati durante o immediatamente dopo il rapporto sessuale e qualcuno si è verificato subito dopo l'uso di Sildenafil Ranbaxy senza attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano correlati direttamente a questi fattori o ad altri fattori.

##### Priapismo

I medicinali 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 affetti da condizioni che possono predisporli al priapismo (quali anemia falcemica, mieloma multiplo o leucemia).

Erezioni prolungate e priapismo sono stati riferiti con sildenafil nell'esperienza post-marketing. Nel caso di un'erezione che persiste per più di 4 ore, il paziente deve cercare assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danno ai tessuti del pene e perdita permanente della potenza.

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

La sicurezza e l'efficacia delle associazioni di sildenafil con altri inibitori della PDE5, o trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) che contengono sildenafil o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono stati studiati. Pertanto, l'uso di queste combinazioni non è raccomandato.

##### Effetti sulla vista

Sono stati riportati casi spontanei di disturbi visivi in relazione all'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Casi di neuropatia ottica ischemica

anteriore non artritica, una condizione rara, sono stati riportati spontaneamente e in uno studio osservazionale in relazione all'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Si deve consigliare ai pazienti di interrompere l'assunzione di Sildenafil Ranbaxy in qualsiasi caso di improvvisi difetti visivi e di consultare immediatamente il medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

La somministrazione concomitante di sildenafil con ritonavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia cautela quando sildenafil viene somministrato a pazienti che assumono un alfa-bloccante, poiché la somministrazione concomitante può portare a ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). È più probabile che ciò accada entro 4 ore dalla somministrazione della 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 sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio *in vitro*. Non ci sono informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil a pazienti con disturbi del sanguinamento o 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 Ranbaxy non è indicato nelle donne.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 gli induttori di questi isoenzimi 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* di sildenafil quando somministrato con gli inibitori di CYP3A4 (quali ketoconoazolo, eritromicina, cimetidina).

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

La somministrazione concomitante dell'inibitore delle proteasi dell'HIV ritonavir, che è un potente inibitore del 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  $C_{max}$  di sildenafil e

un aumento del 1000% (11 volte) dell'AUC plasmatico di sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil sono stati di circa 200 ng/ml rispetto a circa 5 ng/ml di quando sildenafil è stato somministrato da solo. Ciò è coerente con gli effetti marcati di ritonavir su un'ampia gamma di substrati del P450. Il sildenafil non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica la somministrazione concomitante di sildenafil con 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 le 48 ore.

La somministrazione concomitante dell'inibitore delle proteasi dell'HIV 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  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 210% dell'AUC di sildenafil. Sildenafil non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). Si prevede che inibitori più forti del CYP3A4, quali ketaconazolo e itraconazolo possano avere effetti maggiori.

Quando una dose singola di 100 mg di sildenafil è stata somministrata con eritromicina, un moderato inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), c'è stato un aumento del 182% nell'esposizione sistemica a sildenafil (AUC). In volontari maschi sani normali, non c'è stata evidenza di un effetto di 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 un inibitore non specifico del CYP3A4, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil se somministrato con sildenafil (50 mg) in volontari sani.

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

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

Benchè non siano stati condotti studi di interazione specifici con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica del sildenafil in seguito al trattamento concomitante con inibitori del CYP2C9 (quali tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori del CYP2D6 (quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazidici e diuretici correlati, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcio antagonisti, antagonisti dei recettori beta-adrenergici o induttori del metabolismo del CYP450 (come rifampicina, barbiturici).

In uno studio condotto su volontari sani di sesso maschile, la somministrazione contemporanea dell'antagonista dell'endotelina, il bosentan, (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse anche del CYP2C19) allo stato stazionario (125 mg due volte al giorno) con sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno), ha determinato una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di sildenafil del 62,6% e del 55,4% rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, ci si aspetta che causi una maggiore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come attivatore del canale del potassio e come nitrato. A causa del componente nitrato ha il potenziale di interagire in modo grave 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 del sildenafil di circa 1 µM dopo le dosi raccomandate, è improbabile che Sildenafil Ranbaxy alteri la *clearance* dei substrati di questi isoenzimi.

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

### Studi in vivo

Coerentemente con i suoi noti effetti sulla via 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 o nitrati in qualsiasi forma è pertanto controindicata (vedere 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 degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'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 in pazienti in terapia alfa-bloccante può portare a ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili. È più probabile che ciò accada entro 4 ore dalla somministrazione della dose di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione specifici farmaco-farmaco l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e il sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati simultaneamente a pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) 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 riduzioni medie della pressione sanguigna in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, e 4/5 mmHg, rispettivamente. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati simultaneamente a pazienti stabilizzati con terapia di doxazosina, sono stati raramente segnalati casi di pazienti che hanno sviluppato ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni includevano capogiri e sensazione di testa vuota, ma non sincope.

Non sono state osservate interazioni significative quando il sildenafil (50 mg) è stato somministrato in concomitanza con tolbutamide (250 mg) o warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati da CYP2C9.

Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento 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.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati tra i pazienti che assumevano sildenafil rispetto a quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenorecettori. In uno studio specifico di interazione in cui il sildenafil (100 mg) veniva somministrato in concomitanza con amlodipina in pazienti ipertesi, vi è stata ulteriore riduzione 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 ulteriori

riduzioni della pressione sanguigna sono state di entità simile a quelle osservate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

In volontari maschi sani, il sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento del 49,8% dell'AUC di bosentan e un aumento del 42% nella  $C_{max}$  bosentan (125 mg due volte al giorno).

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

L'uso di Sildenafil Ranbaxy non è indicato nelle donne. Non vi sono studi adeguati e ben controllati condotti su donne in stato di gravidanza o che sono in allattamento.

Negli studi sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non sono stati riscontrati effetti avversi rilevanti in seguito a somministrazione orale di sildenafil. Non è stato riportato alcun effetto sulla motilità o la morfologia dello sperma dopo dosi singole orali 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**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Poiché negli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati capogiri e alterazioni della vista, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Sildenafil Ranbaxy prima di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Sintesi del profilo di sicurezza*

Il profilo di sicurezza di Sildenafil Ranbaxy si basa su 9570 in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati tra i pazienti trattati con sildenafil sono stati cefalea, rossore, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate, disturbi della vista, cianopsia e visione offuscata.

Gli effetti indesiderati derivanti dalla sorveglianza post-marketing sono stati raccolti coprendo un periodo stimato > 10 anni. Poiché non tutti gli effetti indesiderati sono stati segnalati al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, le loro frequenze non possono essere determinate in maniera affidabile.

##### *Tabella degli effetti indesiderati*

Nella tabella riportata di seguito sono elencati tutti gli effetti indesiderati clinicamente importanti, che si sono manifestati negli studi clinici con un'incidenza maggiore rispetto al placebo suddivisi secondo una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )).

Inoltre, la frequenza degli effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati nell'esperienza post-marketing viene inclusa come frequenza non nota.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### **Tabella 1: effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati con una incidenza maggiore rispetto al placebo in studi clinici controllati ed effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati durante la sorveglianza post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
<i>Non comune</i>	rinite
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non comune</i>	ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Molto comune</i>	cefalea
<i>Comune</i>	capogiro
<i>Non comune</i>	sonnolenza, ipoestesia
<i>Raro</i>	accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio*, convulsioni*, convulsioni ricorrenti*, sincope
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<i>Comune</i>	distorsione visiva dei colori**, disturbi visivi, visione offuscata
<i>Non comune</i>	disturbi di lacrimazione***, dolore agli occhi, fotofobia, fopsia, iperemia oculare, aumentata percezione della luce, congiuntivite
<i>Raro</i>	neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)*, occlusione retinica vascolare*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, patologia retinica, glaucoma, difetto del campo visivo, diplopia, acuità visiva ridotta, miopia, astenopia, miodesopsie, 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
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Non comune</i>	vertigini, tinnito
<i>Raro</i>	sordità
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Non comune</i>	tachicardia, palpitazioni
<i>Raro</i>	morte cardiaca improvvisa*, infarto del miocardio, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Comune</i>	rossore, vampate di calore
<i>Non comune</i>	ipertensione, ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune</i>	congestione nasale
<i>Non comune</i>	epistassi, congestione sinusale
<i>Raro</i>	tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	

<i>Comune</i>	nausea, dispepsia
<i>Non comune</i>	malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca,
<i>Raro</i>	ipoestesia orale
<b>Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non comune</i>	eruzioni cutanee
<i>Raro</i>	sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, epidermolisi necrotica tossica (TEN)*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Non comune</i>	mialgia, dolore agli arti
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Non comune</i>	ematuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
<i>Raro</i>	emorragia del pene, priapismo*, ematospermia, aumento delle erezioni
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Non comune</i>	dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore
<i>Raro</i>	irritabilità
<b>Esami diagnostici</b>	
<i>Non comune</i>	aumento della frequenza cardiaca

\* Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.

\*\*Distorsioni della visione dei colori: cloropsia, acromatopsia, 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

### 4.9 Sovradosaggio

In studi condotti su volontari con dosi singole fino a 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, rossore, 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 sildenafil si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche e non è eliminato nell'urina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati per la disfunzione erettile.  
Codice ATC: G04BE03

#### Meccanismo di azione

Il sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In una situazione naturale, per esempio 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 (PDE5) del cGMP nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione della cGMP. Il sildenafil agisce perifericamente sulle erezioni. 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 è attivata, come avviene durante la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte di sildenafil causa un aumento dei livelli di cGMP del corpo cavernoso. Pertanto è necessaria una stimolazione sessuale affinché il sildenafil produca i suoi effetti farmacologici benefici.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil è selettivo per la PDE5, che è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note. Ha una selettività 10 volte maggiore rispetto alla PDE6, coinvolta nella via di fototrasduzione della retina. Alle dosi massime raccomandate, ha una selettività 80 volte maggiore rispetto alla PDE1 e oltre 700 volte maggiore rispetto alle PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, il sildenafil ha una selettività maggiore di 4.000 volte per la PDE5 rispetto alla PDE3, la isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati specificamente disegnati due studi clinici per valutare l'intervallo di tempo successivo all'assunzione entro il quale il sildenafil può produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan) condotto su pazienti a digiuno, il tempo mediano per l'insorgenza dell'effetto del sildenafil, per coloro che hanno ottenuto erezioni con rigidità del 60% (sufficiente al rapporto sessuale), è stato di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti). In un altro studio RigiScan, il sildenafil è stato in grado di produrre un'erezione in risposta a stimolazione sessuale ancora a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione.

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 della 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 della pressione sanguigna diastolica in posizione supina è stato di 5,5 mmHg. Queste riduzioni nella pressione sanguigna sono coerenti con gli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente a causa degli aumentati livelli di cGMP nella muscolatura liscia vascolare. Dosi singole orali 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 singola orale di 100 mg di sildenafil in 14 pazienti con grave coronopatia (stenosi >70% di almeno un'arteria coronarica), le pressioni sanguigne medie sistolica e diastolica a riposo sono diminuite del 7% e del 6% rispetto al basale, rispettivamente. La pressione sanguigna sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Il sildenafil non ha mostrato effetti sulla gittata cardiaca e non ha compromesso il flusso sanguigno attraverso le arterie coronariche colpite da stenosi.

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, ha valutato 144 pazienti, sottoposti a test da sforzo, con disfunzione erettile e angina cronica stabile, che assumevano regolarmente medicinali contro l'angina (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno dimostrato differenze clinicamente rilevanti tra sildenafil e placebo nei tempi di insorgenza dell'angina.

In alcuni soggetti sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie nella discriminazione dei colori (blu/verde), utilizzando il test 100 HUE di Farnsworth-Munsell, a 1 ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg, senza effetti evidenti dopo 2 ore dalla somministrazione. Il meccanismo postulato per questo cambiamento nella discriminazione 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 verso placebo condotto su pazienti con degenerazione maculare precoce accertata (n=9), il sildenafil (dose singola, 100 mg) non ha indotto cambiamenti significativi nei test visivi condotti (acuità visiva, griglia di Amsler, capacità di discriminare i colori con semaforo simulato, perimetro di Humphrey e fotostress).

Non ci sono stati effetti sulla motilità o sulla morfologia degli spermatozoi dopo dosi singole orali di 100 mg di sildenafil in volontari sani.

#### *Altre informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato a più di 8000 pazienti tra i 19 e gli 87 anni di età. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti ipertesi (30,9%), diabete mellito (20,3%), malattia cardiaca ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione al midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (TURP) (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non erano ben rappresentati o erano esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con compromissione renale o epatica grave e pazienti con determinate 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 sono state 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 è stato basso e simile al placebo.

In tutti gli studi, la percentuale di pazienti che ha riferito un miglioramento con sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogenica (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.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Il sildenafil viene rapidamente assorbito. Le massime concentrazioni plasmatiche osservate vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla dose orale a digiuno. La

biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo dose orale di sildenafil l'AUC e la  $C_{max}$  aumentano proporzionalmente con la dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato (25-100 mg).

Quando il sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento viene ridotto 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 sildenafil è di 105 l, indicando una distribuzione nei tessuti. Dopo dose singola orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (e il suo principale metabolita circolante N-dimetile) si lega alle proteine plasmatiche per il 96%, si ha una concentrazione plasmatica massima media di sildenafil libero 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% (in media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'eiaculato 90 minuti dopo la somministrazione.

#### *Biotrasformazione*

Il sildenafil viene metabolizzato 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 potenza *in vitro* sulla PDE5 di circa il 50% rispetto al farmaco immodificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono di circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetile 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 di 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*

##### *Pazienti anziani*

Nei volontari anziani sani (65 anni e oltre) la *clearance* di sildenafil era ridotta, con concentrazioni plasmatiche di circa il 90% più elevate di sildenafil e del metabolita attivo N-desmetile rispetto a quelle osservate nei volontari sani più giovani (18-45 anni). A causa delle differenze di età nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente aumento della concentrazione plasmatica di sildenafil in forma libera era 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 singola orale di 50 mg. La AUC e la  $C_{max}$  medie del metabolita N-desmetile erano aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione renale. Tuttavia, a causa della elevata variabilità inter-individuale, queste differenze non sono state statisticamente significative. Nei volontari con compromissione renale grave (*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-desmetile erano significativamente aumentati del 79% e del 200%, rispettivamente.

#### Insufficienza epatica

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) la *clearance* del sildenafil era ridotta, con aumenti della AUC (84%) e  $C_{max}$  (47%) rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione epatica. Non è stata studiata la farmacocinetica 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato (anidro)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Ponceu R4 lacca d'alluminio (E124)  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Indigotina lacca d'alluminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

Blister PVC/PE/PVDC in confezioni da 1, 2, 4, 8, 12, 60 o 90 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

040154080 - 50 mg compresse rivestite con film - 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC  
040154092 - 50 mg compresse rivestite con film - 2 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154104 - 50 mg compresse rivestite con film - 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154116 - 50 mg compresse rivestite con film - 8 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154128 - 50 mg compresse rivestite con film - 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154130 - 50 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154142 - 50 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC

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

Marzo 2013

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

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sildenafil Ranbaxy 100 mg compresse rivestite con film

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sildenafil, come sildenafil citrato.  
Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 3,548 mg di Ponceau 4R (E124).

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Sildenafil Ranbaxy 100 mg compresse rivestite con film, sono compresse di colore rosso, a forma triangolare arrotondata, con impresso "S23" su un lato e lisce sull'altro lato.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Sildenafil Ranbaxy è indicato negli uomini adulti affetti da disfunzione erettile, che è l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per una soddisfacente prestazione sessuale.

Affinché Sildenafil Ranbaxy 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 secondo necessità circa un'ora prima dell'attività sessuale.

Sulla base dell'efficacia e della tolleranza, la dose può essere aumentata a 100 mg o ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è 100 mg. La massima frequenza di dosaggio raccomandata è di una volta al giorno. Se Sildenafil Ranbaxy viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazioni speciali*

##### *Popolazione anziana*

Non sono necessari aggiustamenti di dose nei pazienti anziani (di età  $\geq 65$  anni).

##### *Pazienti con compromissione della funzionalità renale*

Ai pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina = 30-80 ml/min) si applicano le raccomandazioni della 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 tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi graduali da 50 mg a 100 mg, quando necessario.

##### *Pazienti con compromissione della funzionalità epatica*

Poiché la *clearance* del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (per esempio cirrosi), deve essere presa in considerazione una dose di 25 mg. Sulla base dell'efficacia e della tollerabilità, la dose può essere aumentata con incrementi graduali da 50 mg a 100 mg, quando necessario.

##### *Popolazione pediatrica*

Sildenafil Ranbaxy non è indicato in soggetti di età inferiore ai 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.

Per minimizzare il potenziale sviluppo di ipotensione posturale in pazienti trattati con alfa-bloccanti, questi pazienti devono essere stabilizzati con una terapia alfa-bloccante prima di iniziare il trattamento con sildenafil. 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 via 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 dell'ossido nitrico (come l'amilnitrito) o nitrati in qualsiasi 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 medicinali per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere usati in uomini per i quali l'attività sessuale non è consigliabile (per esempio pazienti con gravi disturbi cardiovascolari quali angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Sildenafil Ranbaxy è controindicato in pazienti che soffrono di perdita della vista da un occhio, a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non artrite (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 malattie ereditarie degenerative della retina come la *retinite pigmentosa* (una minoranza di questi pazienti ha malattie genetiche della fosfodiesterasi retinica).

#### **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, poiché 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 sildenafil, i medici devono considerare attentamente se i pazienti con determinate condizioni preesistenti possano essere soggetti a reazioni avverse a causa di tali effetti vasodilatatori, in particolare in associazione ad attività sessuale. I pazienti con aumentata sensibilità ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione del flusso ventricolare sinistro (per esempio stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica), o quelli con rara sindrome di atrofia sistemica multipla che si manifesta come grave compromissione del controllo autonomico della pressione sanguigna.

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

Nel periodo post-marketing, in associazione temporale con l'uso di Sildenafil Ranbaxy, sono stati segnalati 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 verificati durante o immediatamente dopo il rapporto sessuale e qualcuno si è verificato subito dopo l'uso di Sildenafil Ranbaxy senza attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano correlati direttamente a questi fattori o ad altri fattori.

### Priapismo

I medicinali 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 affetti da condizioni che possono predisporli al priapismo (quali anemia falcemica, mieloma multiplo o leucemia).

Erezioni prolungate e priapismo sono stati riferiti con sildenafil nell'esperienza post-marketing. Nel caso di un'erezione che persiste per più di 4 ore, il paziente deve cercare assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danno ai tessuti del pene e perdita permanente della potenza.

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

La sicurezza e l'efficacia delle associazioni di sildenafil con altri inibitori della PDE5, o trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) che contengono sildenafil o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono stati studiati. Pertanto, l'uso di queste combinazioni non è raccomandato.

### Effetti sulla vista

Sono stati riportati casi spontanei di disturbi visivi in relazione all'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non artritica, una condizione rara, sono stati riportati spontaneamente e in uno studio osservazionale in relazione all'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Si deve consigliare ai pazienti di interrompere l'assunzione di Sildenafil Ranbaxy in qualsiasi caso di improvvisi difetti visivi e di consultare immediatamente il medico (vedere paragrafo 4.3).

### Uso concomitante con ritonavir

La somministrazione concomitante di sildenafil con ritonavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

### Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia cautela quando sildenafil viene somministrato a pazienti che assumono un alfa-bloccante, poiché la somministrazione concomitante può portare a ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). È più probabile che ciò accada entro 4 ore dalla somministrazione della 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 sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio *in vitro*. Non ci sono informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil a pazienti con disturbi del sanguinamento o 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 Ranbaxy non è indicato nelle donne.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 gli induttori di questi isoenzimi 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* di sildenafil quando somministrato con gli inibitori di CYP3A4 (quali ketoconazolo, eritromicina, cimetidina).

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

La somministrazione concomitante dell'inibitore delle proteasi dell'HIV ritonavir, che è un potente inibitore del 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  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 1000% (11 volte) dell'AUC plasmatico di sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil sono stati di circa 200 ng/ml rispetto a circa 5 ng/ml di quando sildenafil è stato somministrato da solo. Ciò è coerente con gli effetti marcati di ritonavir su un'ampia gamma di substrati del P450. Il sildenafil non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica la somministrazione concomitante di sildenafil con 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 le 48 ore.

La somministrazione concomitante dell'inibitore delle proteasi dell'HIV 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  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 210% dell'AUC di sildenafil. Sildenafil non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). Si prevede che inibitori più forti del CYP3A4, quali ketaconazolo e itraconazolo possano avere effetti maggiori.

Quando una dose singola di 100 mg di sildenafil è stata somministrata con eritromicina, un moderato inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), c'è stato un aumento del 182% nell'esposizione sistemica a sildenafil (AUC). In volontari maschi sani normali, non c'è stata evidenza di un effetto di 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 un inibitore non specifico del CYP3A4, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil se somministrato con sildenafil (50 mg) in volontari sani.

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

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

Benchè non siano stati condotti studi di interazione specifici con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica del sildenafil in seguito al trattamento concomitante con inibitori del CYP2C9 (quali

tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori del CYP2D6 (quali inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazidici e diuretici correlati, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcio antagonisti, antagonisti dei recettori beta-adrenergici o induttori del metabolismo del CYP450 (come rifampicina, barbiturici).

In uno studio condotto su volontari sani di sesso maschile, la somministrazione contemporanea dell'antagonista dell'endotelina, il bosentan, (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse anche del CYP2C19) allo stato stazionario (125 mg due volte al giorno) con sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno), ha determinato una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di sildenafil del 62,6% e del 55,4% rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, ci si aspetta che causi una maggiore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come attivatore del canale del potassio e come nitrato. A causa del componente nitrato ha il potenziale di interagire in modo grave 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 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Considerate le concentrazioni plasmatiche massime del sildenafil di circa  $1 \mu M$  dopo le dosi raccomandate, è improbabile che Sildenafil Ranbaxy alteri la *clearance* dei substrati di questi isoenzimi.

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

#### Studi in vivo

Coerentemente con i suoi noti effetti sulla via 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 o nitrati in qualsiasi forma è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Riocigat: Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riocigat. Studi clinici hanno mostrato che riocigat aumenta l'effetto ipotensivo degli inibitori della PDE5. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riocigat con gli inibitori della PDE5, compreso sildenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti in terapia alfa-bloccante può portare a ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili. È più probabile che ciò accada entro 4 ore dalla somministrazione della dose di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione specifici farmaco-farmaco l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e il sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati simultaneamente a pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) 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 riduzioni medie della pressione sanguigna in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, e 4/5 mmHg rispettivamente. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati simultaneamente a pazienti stabilizzati con terapia di doxazosina, sono stati raramente segnalati casi di pazienti che hanno sviluppato ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni includevano capogiri e sensazione di testa vuota, ma non sincope.

Non sono state osservate interazioni significative quando il sildenafil (50 mg) è stato somministrato in concomitanza con tolbutamide (250 mg) o warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati da CYP2C9.

Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento 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.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati tra i pazienti che assumevano sildenafil rispetto a quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenorecettori. In uno studio specifico di interazione in cui il sildenafil (100 mg) veniva somministrato in concomitanza con amlodipina in pazienti ipertesi, vi è stata ulteriore riduzione 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 ulteriori riduzioni della pressione sanguigna sono state di entità simile a quelle osservate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

In volontari maschi sani, il sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento del 49,8% dell'AUC di bosentan e un aumento del 42% nella  $C_{max}$  bosentan (125 mg due volte al giorno).

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

L'uso di Sildenafil Ranbaxy non è indicato nelle donne. Non vi sono studi adeguati e ben controllati condotti su donne in stato di gravidanza o che sono in allattamento.

Negli studi sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non sono stati riscontrati effetti avversi rilevanti in seguito a somministrazione orale di sildenafil. Non è stato riportato alcun effetto sulla motilità o la morfologia dello sperma dopo dosi singole orali 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**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Poiché negli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati capogiri e alterazioni della vista, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Sildenafil Ranbaxy prima di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Sintesi del profilo di sicurezza*

Il profilo di sicurezza di Sildenafil Ranbaxy si basa su 9570 pazienti in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati tra i pazienti trattati con sildenafil sono stati cefalea, rossore, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate, disturbi della vista, cianopsia e visione offuscata.

Gli effetti indesiderati derivanti dalla sorveglianza post-marketing sono stati raccolti coprendo un periodo stimato > 10 anni. Poichè non tutti gli effetti indesiderati sono stati segnalati al titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, le loro frequenze non possono essere determinate in maniera affidabile.

*Tabella degli effetti indesiderati*

Nella tabella riportata di seguito sono elencati tutti gli effetti indesiderati clinicamente importanti, che si sono manifestati negli studi clinici con un'incidenza maggiore rispetto al placebo suddivisi secondo una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )).

Inoltre, la frequenza degli effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati nell'esperienza post-marketing viene inclusa come frequenza non nota.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati con una incidenza maggiore rispetto al placebo in studi clinici controllati ed effetti indesiderati clinicamente importanti segnalati durante la sorveglianza post-marketing**

Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati
<b>Infezioni e infestazioni</b>	
<i>Non comune</i>	rinite
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<i>Non comune</i>	ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Molto comune</i>	cefalea
<i>Comune</i>	capogiro
<i>Non comune</i>	sonnolenza, ipoestesia
<i>Raro</i>	accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio*, convulsioni*, convulsioni ricorrenti*, sincope,
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<i>Comune</i>	distorsione visiva dei colori**, disturbi visivi, visione offuscata
<i>Non comune</i>	disturbi di lacrimazione***, dolore agli occhi, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare, aumentata percezione della luce, congiuntivite
<i>Raro</i>	neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)*, occlusione retinica vascolare*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, patologia retinica, glaucoma, difetto del campo visivo, diplopia, acuità visiva ridotta, miopia, astenopia, miodesopsie, 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

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<i>Non comune</i>	vertigini, tinnito
<i>Raro</i>	sordità
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Non comune</i>	tachicardia, palpitazioni
<i>Raro</i>	morte cardiaca improvvisa*, infarto del miocardio, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Comune</i>	rossore, vampate di calore
<i>Non comune</i>	ipertensione, ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune</i>	congestione nasale
<i>Non comune</i>	epistassi, congestione sinusale
<i>Raro</i>	tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Comune</i>	nausea, dispepsia
<i>Non comune</i>	malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca
<i>Raro</i>	ipoestesia orale
<b>Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non comune</i>	eruzioni cutanee
<i>Raro</i>	sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, epidermolisi necrotica tossica (TEN)*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Non comune</i>	mialgia, dolore agli arti
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Non comune</i>	ematuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
<i>Raro</i>	emorragia del pene, priapismo*, ematospermia, aumento delle erezioni
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Non comune</i>	dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore
<i>Raro</i>	irritabilità
<b>Esami diagnostici</b>	
<i>Non comune</i>	aumento della frequenza cardiaca

\* Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.

\*\*Distorsioni della visione dei colori: cloropsia, acromatopsia, 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9 Sovradosaggio

In studi condotti su volontari con dosi singole fino a 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, rossore, 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 sildenafil si lega in maniera elevata alle proteine plasmatiche e non è eliminato nell'urina.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati per la disfunzione erettile.

Codice ATC: G04BE03

#### Meccanismo di azione

Il sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In una situazione naturale, per esempio 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 (PDE5) del cGMP nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione della cGMP. Il sildenafil agisce perifericamente sulle erezioni. 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 è attivata, come avviene durante la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte di sildenafil causa un aumento dei livelli di cGMP del corpo cavernoso. Pertanto è necessaria una stimolazione sessuale affinché il sildenafil produca i suoi effetti farmacologici benefici.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil è selettivo per la PDE5, che è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note. Ha una selettività 10 volte maggiore rispetto alla PDE6, coinvolta nella via di fototrasduzione della retina. Alle dosi massime raccomandate, ha una selettività 80 volte maggiore rispetto alla PDE1 e oltre 700 volte maggiore rispetto alle PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, il sildenafil ha una selettività maggiore di 4.000 volte per la PDE5 rispetto alla PDE3, la isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati specificamente disegnati due studi clinici per valutare l'intervallo di tempo successivo all'assunzione entro il quale il sildenafil può produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan) condotto su pazienti a digiuno, il tempo mediano per l'insorgenza dell'effetto del sildenafil, per coloro che hanno ottenuto erezioni con rigidità del 60% (sufficiente al rapporto sessuale), è stato di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti). In un altro studio RigiScan, il sildenafil è stato in grado di produrre un'erezione in risposta a stimolazione sessuale ancora a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione.

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 della 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 della pressione sanguigna diastolica in posizione supina è stato di 5,5 mmHg. Queste riduzioni nella pressione sanguigna sono coerenti con gli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente a causa degli aumentati livelli di cGMP nella muscolatura liscia vascolare. Dosi singole orali 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 singola orale di 100 mg di sildenafil in 14 pazienti con grave coronopatia (stenosi >70% di almeno un'arteria coronarica), le pressioni sanguigne medie sistolica e diastolica a riposo sono diminuite del 7% e del 6% rispetto al basale, rispettivamente. La pressione sanguigna sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Il sildenafil non ha mostrato effetti sulla gittata cardiaca e non ha compromesso il flusso sanguigno attraverso le arterie coronariche colpite da stenosi.

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, ha valutato 144 pazienti, sottoposti a test da sforzo, con disfunzione erettile e angina cronica stabile, che assumevano regolarmente medicinali contro l'angina (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno dimostrato differenze clinicamente rilevanti tra sildenafil e placebo nei tempi di insorgenza dell'angina.

In alcuni soggetti sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie nella discriminazione dei colori (blu/verde), utilizzando il test 100 HUE di Farnsworth-Munsell a 1 ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg, senza effetti evidenti dopo 2 ore dalla somministrazione. Il meccanismo postulato per questo cambiamento nella discriminazione 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 verso placebo condotto su pazienti con degenerazione maculare precoce accertata (n=9), il sildenafil (dose singola, 100 mg) non ha indotto cambiamenti significativi nei test visivi condotti (acuità visiva, griglia di Amsler, capacità di discriminare i colori con semaforo simulato, perimetro di Humphrey e fotostress).

Non ci sono stati effetti sulla motilità o sulla morfologia degli spermatozoi dopo dosi singole orali di 100 mg di sildenafil in volontari sani.

### *Altre informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato a più di 8000 pazienti tra i 19 e gli 87 anni di età. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti ipertesi (30,9%), diabete mellito (20,3%), malattia cardiaca ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione al midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (TURP) (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non

erano ben rappresentati o erano esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con compromissione renale o epatica grave e pazienti con determinate 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 sono state 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 è stato basso e simile al placebo.

In tutti gli studi, la percentuale di pazienti che ha riferito un miglioramento con sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogenica (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.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

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

Quando il sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento viene ridotto 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 sildenafil è di 105 l, indicando una distribuzione nei tessuti. Dopo dose singola orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (e il suo principale metabolita circolante N-dimetile) si lega alle proteine plasmatiche per il 96%, si ha una concentrazione plasmatica massima media di sildenafil libero 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% (in media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'ejaculato 90 minuti dopo la somministrazione.

### *Biotrasformazione*

Il sildenafil viene metabolizzato 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 potenza *in vitro* sulla PDE5 di circa il 50% rispetto al farmaco immodificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono di circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetile 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 di 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*

##### Pazienti anziani

Nei volontari anziani sani (65 anni e oltre) la *clearance* di sildenafil era ridotta, con concentrazioni plasmatiche di circa il 90% più elevate di sildenafil e del metabolita attivo N-desmetile rispetto a quelle osservate nei volontari sani più giovani (18-45 anni). A causa delle differenze di età nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente aumento della concentrazione plasmatica di sildenafil in forma libera era 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 singola orale di 50 mg. La AUC e la  $C_{max}$  medie del metabolita N-desmetile erano aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione renale. Tuttavia, a causa della elevata variabilità inter-individuale, queste differenze non sono state statisticamente significative. Nei volontari con compromissione renale grave (*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-desmetile erano significativamente aumentati del 79% e del 200%, rispettivamente.

##### Insufficienza epatica

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) la *clearance* del sildenafil era ridotta, con aumenti della AUC (84%) e  $C_{max}$  (47%) rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione epatica. Non è stata studiata la farmacocinetica 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato (anidro)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Ponceu R4 lacca d'alluminio (E124)  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Indigotina lacca d'alluminio (E132)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

Blisters PVC/PE/PVDC in confezioni da 1, 2, 4, 8, 12, 20, 24, 48, 60 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

040154155 - 100 mg compresse rivestite con film - 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC  
040154167 - 100 mg compresse rivestite con film - 2 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154179 - 100 mg compresse rivestite con film - 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154181 - 100 mg compresse rivestite con film - 8 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154193 - 100 mg compresse rivestite con film - 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154229 - 100 mg compresse rivestite con film - 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154231 - 100 mg compresse rivestite con film - 24 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154243 - 100 mg compresse rivestite con film - 48 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154205 - 100 mg compresse rivestite con film - 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC  
040154217 - 100 mg compresse rivestite con film - 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC

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

Marzo 2013

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