

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sildenafil Actavis 25 mg compresse rivestite con film
Sildenafil Actavis 50 mg compresse rivestite con film
Sildenafil Actavis 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sildenafil citrato pari a 25, 50 o 100 mg di sildenafil.

Eccipiente con effetti noti

Sildenafil Actavis 25 mg compresse
Ogni compressa contiene 62,38 mg di lattosio(come monoidrato)

Sildenafil Actavis 50 mg compresse
Ogni compressa contiene 124.76 mg di lattosio(come monoidrato)

Sildenafil Actavis 100 mg compresse
Ogni compressa contiene 249.52 mg di lattosio(come monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse film rivestite.

Sildenafil Actavis 25 mg compresse rivestite con film
Sildenafil Actavis 25 mg compresse rivestite con film e di colore blu, a forma ellittica, biconvessa, 10.0 x 5.0 mm e con impresso "SL25" da un lato.

Sildenafil Actavis 50 mg compresse rivestite con film
Sildenafil Actavis 50 mg compresse rivestite con film e di colore blu, a forma ellittica, biconvessa, 13.0 x 6.5 mm e con impresso "SL50" da un lato.

Sildenafil Actavis 100 mg compresse rivestite con film
Sildenafil Actavis 100 mg compresse rivestite con film e di colore blu, a forma ellittica, biconvessa, 17.0 x 8.5 mm e con impresso "SL100" da un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil Actavis possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti

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

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Sildenafil Actavis non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Uso nei pazienti che assumono altri medicinali

Con l'eccezione del ritonavir, per il quale la somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedi sezione 4.4) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedi sezione 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 dovranno essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre, si dovrà prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedi sezioni 4.4 e 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/guanosin monofosfato ciclica (cGMP) (vedi sezione 5.1) è stato osservato che il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto (come il nitrito di amile) o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata.

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

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

Sildenafil Actavis è controindicato in pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedi paragrafo 4.4)

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Fattori di rischio cardiovascolare

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

Sildenafil Actavis potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedi sezione 4.3).

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

Priapismo

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

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil, sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. In caso di erezione che persista per oltre 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico. Se

il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni al tessuto del pene e perdita permanente della funzione erettile

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

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di sildenafil con altri inibitori della PDE5 o con altri trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) contenenti sildenafil (REVATIO), o con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste associazioni è sconsigliato.

Effetti sulla vista

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

Uso concomitante con ritonavir

La somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir è sconsigliata (vedi sezione 4.5).

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con alfa-bloccanti in quanto la somministrazione concomitante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili (vedi sezione 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil. Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti dovranno essere stabilizzati da un punto di vista emodinamico con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Si dovrà prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedi sezione 4.2). Inoltre, i medici dovranno consigliare ai pazienti cosa fare in presenza dei sintomi di ipotensione posturale.

Effetto sul sanguinamento

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

Donne

Non è indicato l'uso di Sildenafil Actavis nelle donne.

Eccipiente

Lattosio

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 rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sul sildenafil

Studi in vitro

Il sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) 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 eseguita negli studi clinici indica una riduzione della clearance del sildenafil quando somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento di incidenza degli eventi avversi, quando il sildenafil viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg.

Quando il ritonavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore altamente specifico del citocromo P450, è stato somministrato insieme al sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno) è stato rilevato un incremento del 300% (pari a 4 volte) della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 1.000% (pari a 11 volte) della AUC plasmatica del sildenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici del sildenafil erano ancora circa 200 ng/mL, rispetto ai circa 5 ng/mL rilevati quando il sildenafil è stato somministrato da solo. Questo dato è in accordo con gli effetti marcati che il ritonavir esplica su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedi sezione 4.4.), ed in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve superare i 25 mg nell'arco di 48 ore.

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

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

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

Dosi singole di antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non ha modificato la biodisponibilità del sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. tolbutamide warfarin, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (es. inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antidepressivi triciclici), i diuretici tiazidici e simili, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (es. rifampicina e

barbiturici). In uno studio condotto su volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse del CYP2C19) allo steady state (125 mg due volte al giorno) e di sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha prodotto una diminuzione del 62,6% e del 55,4% dell'AUC e della Cmax di sildenafil rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, può causare diminuzioni più ampie delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come attivatore dei canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al sildenafil.

Effetti del sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro

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

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

Studi in vivo

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

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

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

Non sono state osservate interazioni significative quando il sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme alla tolbutamide (250 mg) o al 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 gli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto il sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi

(vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori.

Nel corso di uno studio specifico di interazione, in cui il sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme all'amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva sulla pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedi sezione 5.1).

L'aggiunta di una singola dose di sildenafil a sacubitril/valsartan allo steady state in pazienti con ipertensione è stata associata a una riduzione della pressione sanguigna significativamente maggiore rispetto alla somministrazione di sacubitril/valsartan da solo. Pertanto, si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con sildenafil in pazienti trattati con sacubitril/valsartan.

Sildenafil (100 mg) non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario degli inibitori delle proteasi dell'HIV, il saquinavir e il ritonavir, che sono entrambi substrati del CYP3A4.

In volontari sani maschi, sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha causato un aumento del 49,8% dell'AUC di bosentan e un aumento del 42% della Cmax di bosentan (125 mg due volte al giorno).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non è indicato l'uso di Sildenafil Actavis nelle donne.

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

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

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poichè nel corso degli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e disturbi della vista, prima di guidare o di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al Sildenafil Actavis.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del Sildenafil è basato su 9,570 pazienti trattati al regime posologico raccomandato in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito negli studi clinici sono state cefalea, vampate, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse provenienti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte da un periodo stimato >10 anni. Poichè non tutte le reazioni avverse vengono segnalate, le frequenze di queste reazioni non possono essere stabilite in modo affidabile.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse clinicamente importanti, che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza superiore a quella del placebo e sono suddivise attraverso una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Inoltre, la frequenza delle reazioni avverse clinicamente importanti segnalate dall'esperienza post-marketing è indicata come non nota. Nell'ambito di ogni classe, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse clinicamente importanti segnalate con un'incidenza superiore a quella del placebo nell'ambito degli studi clinici controllati e reazioni avverse clinicamente importanti segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
				edema delle palpebre, alterazione del colore della sclera
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni	Morte cardiaca improvvisa,* infarto del miocardio, aritmia ventricolare,* fibrillazione atriale, angina instabile
Patologie vascolari		Vampate, vampate di calore	Ipertensione, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Epistassi, congestione sinusale	Tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali		Nausea, dispepsia	Malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca	Ipoestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS),* epidermolisi necrotica tossica (TEN)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore agli arti	
Patologie renali e urinarie			Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia del pene, priapismo,* ematospermia, erezioni prolungate.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore	Irritabilità
Esami diagnostici			Aumento della frequenza cardiaca	

* Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici Farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC: G04BE03.

Meccanismo d'azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil ha una selettività per la PDE5, la quale è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è superiore per la PDE5 rispetto alle altre fosfodiesterasi. Ha una selettività 10 volte superiore per la PDE6, coinvolta nella fototrasduzione della retina. Alle massime dosi raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore per la PDE1 e oltre 700 volte per la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, la selettività del sildenafil per la PDE5 è 4.000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoenzima della fosfodiesterasi cAMP specifico coinvolto nel controllo della contrattilità cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. La media delle massime riduzioni sulla pressione sistolica in posizione supina dopo somministrazione orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8.4 mmHg. La corrispondente variazione della pressione diastolica in posizione supina è stata di 5.5 mmHg. Queste riduzioni pressorie rientrano negli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente dovuti ai maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG.

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

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile e angina stabile cronica sottoposti a test da sforzo, che assumevano regolarmente medicinali antianginosi (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti tra sildenafil e placebo per quanto riguarda il tempo intercorso per limitare l'angina.

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

significative ai test della vista (acutezza visiva, reticolo di Amsler, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humprey 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)..

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato ad oltre 8000 pazienti di età compresa tra 19-87 anni. I seguenti gruppi di pazienti sono stati inclusi: anziani (19.9%), pazienti con ipertensione (30.9%), diabete mellito (20.3%), cardiopatia ischemica (5.8%), iperlipidemia (19.8%), lesioni del midollo spinale (0.6%), depressione (5.2%), resezione transuretrale della prostata (3.7%), prostatectomia radicale (3.3%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con specifiche condizioni cardiovascolari (vedi sezione 4.3).

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

In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento durante il trattamento con il sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si è mantenuta 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 il prodotto di riferimento in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Quando il sildenafil viene assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce con un ritardo medio nel T_{max} di 60 minuti ed una riduzione media della C_{max} del 29%.

Distribuzione

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

Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'eiaculato ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0.0002% (media 188 ng) della dose somministrata.

Biotrasformazione

Il sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale deriva dalla N-demetilazione del sildenafil. Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello del sildenafil ed una potenza *in vitro* per la PDE5 pari a circa il 50% di quella del farmaco immodificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

Eliminazione

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina
Povidone K29-32
Sodio croscaramelloso
Magnesio stearato

Rivestimento:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sildenafil Actavis 25 mg compresse rivestite con film
Astuccio contenente blister PVC-PVDC/Alluminio da 1, 2, 4, 8, 12 o 24 compresse.

Sildenafil Actavis 50 mg compresse rivestite con film
Astuccio contenente blister PVC-PVDC/Alluminio da 1, 2, 4, 8, 12 o 24 compresse.

Sildenafil Actavis 100 mg compresse rivestite con film
Astuccio contenente blister PVC-PVDC/Alluminio da 1, 2, 4, 8, 12 o 24 compresse.

E' 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

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

Sildenafil Actavis 25 mg compresse rivestite con film
EU/1/09/595/001
EU/1/09/595/002
EU/1/09/595/003
EU/1/09/595/004
EU/1/09/595/005

EU/1/09/595/016

Sildenafil Actavis 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/595/006

EU/1/09/595/007

EU/1/09/595/008

EU/1/09/595/009

EU/1/09/595/010

EU/1/09/595/017

Sildenafil Actavis 100 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/595/011

EU/1/09/595/012

EU/1/09/595/013

EU/1/09/595/014

EU/1/09/595/015

EU/1/09/595/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10 Dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: 4 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actavis Ltd.
BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.