

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSYTONA 25 mg compresse masticabili
ROSYTONA 50 mg compresse masticabili
ROSYTONA 100 mg compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene 25 mg di sildenafil equivalente a 35,12 mg di sildenafil citrato.

Eccipienti con effetti noti: 2,15 mg di aspartame (E951)
70,4575 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa masticabile contiene 50 mg di sildenafil equivalente a 70,24 mg di sildenafil citrato.

Eccipienti con effetti noti: 4,30 mg di aspartame (E951)
140,915 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa masticabile contiene 100 mg di sildenafil equivalente a 140,48 mg di sildenafil citrato.

Eccipienti con effetti noti: 8,60 mg di aspartame (E951)
281,83 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

25 mg: bianca, triangolare, con un lato di 7,3 mm, biconvessa, con impressa la dicitura "25" su un lato.

50 mg: bianca, triangolare, con un lato di 8,8 mm, biconvessa, con impressa la dicitura "50" su un lato.

100 mg: bianca, triangolare, con un lato di 11,8 mm, biconvessa, con impressa la dicitura "100" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di soggetti di sesso maschile con disfunzione erettile, ovvero l'incapacità a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente.

È necessaria la stimolazione sessuale affinché ROSYTONA possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti:

La dose raccomandata è di 50 mg da assumere quando necessario circa un'ora prima del rapporto sessuale.

Le compresse devono essere masticate prima di essere ingerite.

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 ROSYTONA viene assunto durante i pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

Uso nell'anziano:

Nei pazienti anziani non è necessario modificare il dosaggio.

Uso nei pazienti con alterazione della funzionalità renale:

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

Poiché 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 a 50 mg e 100 mg.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

Poiché 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 a 50 mg e 100 mg.

Popolazione pediatrica

Uso nei bambini e negli adolescenti:

ROSYTONA non è indicato in persone di età inferiore ai 18 anni.

Uso in pazienti in trattamento con altri medicinali:

Con l'eccezione del ritonavir, per il quale la co-somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedere paragrafo 4.4) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo il potenziale sviluppo di ipotensione posturale 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 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni

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

In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/guanosin monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 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.

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).

ROSYTONA 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 (vedere 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 in pazienti con: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg), storia recente di ictus o infarto del miocardio e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come *retinite pigmentosa* (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e opportune 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.

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 arteriosa (vedere paragrafo 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 del tratto di afflusso del ventricolo sinistro (p.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.

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

Durante la fase post-marketing del prodotto, in associazione temporale all'uso di ROSYTONA, 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. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni poco dopo l'assunzione di ROSYTONA in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori.

I prodotti indicati 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).

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del sildenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste è sconsigliato.

Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica sono stati segnalati in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di ROSYTONA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

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

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 (vedere paragrafo 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 paragrafo 4.2). Inoltre, i medici dovranno consigliare ai pazienti cosa fare in presenza di sintomi di ipotensione posturale.

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.

Non è indicato l'uso di ROSYTONA nelle donne.

Contiene aspartame, una fonte di fenilalanina. Può essere nocivo per i soggetti con fenilchetonuria.

Contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetto di altri medicinali su 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 di sildenafil.

Studi in vivo:

L'analisi farmacocinetica condotta sulla popolazione sui dati tratti dagli 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 molto potente 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 Cmax 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 somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 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 Cmax del sildenafil ed un incremento del 210% della AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del saquinavir (vedere paragrafo 4.2). È prevedibile che gli inibitori più potenti del CYP3A4, come il ketoconazolo e itraconazolo, possano avere degli effetti maggiori.

Quando una singola dose di sildenafil da 100 mg è stata somministrata insieme all'eritromicina, inibitore specifico 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 di sesso maschile non è stato riscontrato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, Cmax, tmax, costante di eliminazione o conseguente 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 metabolismo della parete intestinale mediato dal CYP3A4 e pertanto può comportare modesti incrementi dei livelli plasmatici di sildenafil.

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

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (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 calcioantagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (es. rifampicina e barbiturici).

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

Effetto di sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro:

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

Non ci sono dati sulle interazioni tra 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 (vedere paragrafo 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 (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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.). In tre studi di interazione diretti l'alfa-bloccante doxazosin (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di 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 tolbutamide (250 mg) o a 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 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 sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme ad amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva 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 (vedere paragrafo 5.1).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

ROSYTONA non è indicato nelle donne.

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

A seguito di una singola dose orale da 100 mg di sildenafil in volontari sani non è stato riscontrato alcun effetto su motilità o morfologia dello sperma (vedere sezione 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 nel corso degli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e disturbi della vista, prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a ROSYTONA.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di ROSYTONA è basato su 8691 pazienti trattati al regime posologico raccomandato in 67 studi clinici controllati verso placebo condotti con le compresse di sildenafil. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito negli studi clinici sono state cefalea, vampate di calore, dispepsia, disturbi della vista, congestione nasale, capogiri e alterata percezione dei colori.

Le reazioni avverse determinate dalle compresse di sildenafil provenienti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte da un periodo stimato > 9 anni. Poiché non tutte le reazioni avverse vengono segnalate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed incluse nel database di farmacovigilanza, le frequenze di queste reazioni non possono essere stabilite in modo affidabile.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riferiti 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 con compresse di sildenafil e reazioni avverse clinicamente importanti segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing.

Classe organo-sistemica	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	
Rara	Reazioni di ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	
Molto comuni	Cefalea
Comuni	Capogiri
Non comuni	Sonnolenza, ipoestesia
Rara	Accidente cerebrovascolare, sincope
Non nota	Attacco ischemico transitorio
	Convulsioni, ricomparsa delle crisi epilettiche
Patologie dell'occhio	
Comune	Disturbi della vista, alterata percezione dei colori
Non comune	Disturbi congiuntivali, disturbi agli occhi, disturbi della lacrimazione, altri disturbi degli occhi
Non nota	Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica, (NAION), occlusione vascolare della retina, difetti del campo visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini, tinnito
Rara	Sordità
Patologie cardiache	
Non comune	Palpitazione, tachicardia
Rara	Infarto del miocardio, fibrillazione atriale
Non nota	Aritmia ventricolare, angina instabile, morte cardiaca improvvisa
Patologie vascolari	
Comune	Arrossamento
Rara	Ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune
Rara

Congestione nasale
Epistassi

Patologie gastrointestinali

Comune
Non comune

Dispepsia
Vomito, nausea, secchezza delle fauci

Patologie della cute e del tessuto molle

Non comune
Non comune

Eruzione cutanea
Sindrome di Steven- Johnson
(SJS), necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

Mialgia

Patologie renali e urinarie

Non comune

Ematuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune
Non nota

Emorragia del pene, ematospermia,
Priapismo, erezione prolungata

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune

Dolore al torace, affaticamento

Esami diagnostici

Non comune

Aumento della frequenza cardiaca

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 800 mg, le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate 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 perché il sildenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nella disfunzione erettile
Codice ATC: G04B E03

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

Il meccanismo fisiologico responsabile dell'erezione del pene implica il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L'ossido di azoto a sua volta attiva l'enzima guanil-ciclasa 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.

Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione 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 (NO) 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 benefici effetti farmacologici previsti.

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.

Sono stati condotti due studi clinici appositamente progettati con compresse di sildenafil 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 mediano 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 arteriosa 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 di sildenafil, probabilmente dovuti ai maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG.

In uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di sildenafil da 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 e sotto sforzo fisico ha valutato 144 pazienti con disfunzioni erettili e con una angina cronica stabile in regolare trattamento con medicinali antianginosi (eccetto nitrati). I risultati non hanno dimostrato differenze clinicamente rilevanti tra sildenafil e placebo nei tempi di insorgenza dell'angina.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nei tempi di insorgenza dell'angina tra sildenafil ed placebo nel corso di uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 144 pazienti con disfunzione erettile ed angina cronica stabile sottoposti a test da sforzo che assumevano abitualmente farmaci antianginosi (ad eccezione dei nitrati).

In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 HUE, a distanza di un'ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie della percezione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella percezione dei colori sia correlato all'inibizione della PDE6, la quale è coinvolta nella fototrasduzione a cascata nella retina. 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 di 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 Humphrey e fotostress).

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

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici sildenafil è stato somministrato ad oltre 8000 pazienti di età compresa tra 19 e 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 (vedere paragrafo 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 a sildenafil è stata bassa e simile a quella riportata con 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 di sildenafil si è mantenuta negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati di studi con sildenafil in tutte le categorie della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile. Vedere sezione 4.2 per ulteriori informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (mediana 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%).

Quando sildenafil viene assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce con un ritardo medio nel Tmax di 60 minuti ed una riduzione media della Cmax del 29%.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di sildenafil allo stato stazionario (Vd), 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 sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

Eliminazione

La clearance corporea totale di sildenafil è di 41 l/h e l'emivita terminale è di 3-5 ore. Dopo somministrazione orale o endovenosa 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).

Linearità/non-linearità

Dopo l'assunzione della dose orale di sildenafil l'AUC e la Cmax aumentano in proporzione alla dose nel range posologico raccomandato (25-100 mg).

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

Anziani:

Nei volontari sani anziani (di età uguale o superiore ai 65 anni) è stata osservata una riduzione nella clearance di 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 di 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 Cmax medie del metabolita Ndesmetil 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 di sildenafil, con conseguenti incrementi medi della AUC (100%) e della Cmax (88%) rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Inoltre, i valori di AUC e Cmax del metabolita N-desmetil sono aumentati 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 di sildenafil, con un conseguente aumento della AUC (84%) e della Cmax (47%), rispetto a volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polacrilin potassio
Silice colloidale anidra
Lattosio monoidrato
Povidone K-30
Aspartame (E951)
Croscarmellosa sodica
Aroma alla menta piperita

Magnesio stearato
Idrossido di potassio (per la correzione del pH) o
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio trasparenti PVC/PCTFE
Confezioni da: 1, 2, 4, 8, 12 compresse masticabili

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto 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

Actavis Group PTC ehf. - Reykjavíkurvegur 76-78 - 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041701018 "25 MG COMPRESSE MASTICABILI" 1 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701020 "25 MG COMPRESSE MASTICABILI" 2 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701032 "25 MG COMPRESSE MASTICABILI" 4 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701044 "25 MG COMPRESSE MASTICABILI" 8 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701057 "25 MG COMPRESSE MASTICABILI" 12 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701069 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 1 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

041701071 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 2 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701083 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 4 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701095 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 8 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701107 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 12 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701119 "100 MG COMPRESSE MASTICABILI" 1 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701121 "100 MG COMPRESSE MASTICABILI" 2 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701133 "100 MG COMPRESSE MASTICABILI" 4 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701145 "100 MG COMPRESSE MASTICABILI" 8 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL
041701158 "50 MG COMPRESSE MASTICABILI" 12 COMPRESSA IN BLISTER
PVC/PCTFE/AL

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

Data della prima autorizzazione: <GG mese AAAA>

Data dell'ultimo rinnovo: <GG mese AAAA>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}