

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di sildenafil (come citrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di sildenafil (come citrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di sildenafil (come citrato).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 25 mg contiene 1,8 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film da 50 mg contiene 3,7 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 7,3 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Sildenafil Aurobindo 25 mg compresse rivestite con film  
Compresse da bianche a biancastre, rotonde (7,1 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film, con impresso "SL" su un lato e "25" sull'altro lato.

Sildenafil Aurobindo 50 mg compresse rivestite con film  
Compresse da bianche a biancastre, rotonde (9,6 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film, con impresso "SL" su un lato e "50" sull'altro lato.

Sildenafil Aurobindo 100 mg compresse rivestite con film  
Compresse da bianche a biancastre, rotonde (11,2 mm di diametro), biconvesse, rivestite con film, con impresso "SL" su un lato e "100" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sildenafil Aurobindo è indicato negli uomini adulti con disfunzione erettile, ovvero dell'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per una soddisfacente prestazione sessuale. Affinché Sildenafil Aurobindo sia efficace, è necessaria una stimolazione sessuale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Uso negli adulti**

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

## Popolazioni speciali

### Pazienti anziani

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

### Compromissione renale

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

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

### Compromissione epatica

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

### Popolazione pediatrica

Il sildenafil 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 (vedere paragrafo 4.5).

Per minimizzare il potenziale sviluppo di ipotensione posturale in pazienti trattati con alfa-bloccanti, i 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 sequenza ossido nitrico/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati, pertanto, la sua somministrazione concomitante con donatori dell'ossido nitrico (come l'amilnitrito) o nitrati in qualsiasi forma è controindicata.

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

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

Sildenafil è controindicato in pazienti che soffrono di perdita della visione da un occhio, a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo episodio sia connesso o meno con una precedente esposizione a inibitori del PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e il suo uso è pertanto controindicato: compromissione epatica grave, ipotensione (pressione sanguigna  $<90/50$

mmHg), anamnesi recente di ictus o infarto miocardico e disturbi degenerativi ereditari genetici della retina come la retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti ha disturbi genetici di 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. 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 negativamente influenzati da effetti di tipo vasodilatatorio, in particolare in associazione ad attività sessuale. I pazienti con aumentata sensibilità ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione del flusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica), o quelli con rara sindrome di atrofia sistemica multipla che si manifesta come controllo autonomo gravemente compromesso della pressione sanguigna.

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

Nel periodo post-marketing, in associazione temporale con l'uso di sildenafil, sono stati riferiti eventi cardiovascolari gravi, inclusi infarto miocardico, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione e ipotensione. La maggior parte di questi pazienti, ma non tutti, avevano precedenti fattori di rischio cardiovascolare. Molti eventi si sono verificati durante o immediatamente dopo il rapporto sessuale e qualcuno si è verificato subito dopo l'uso di sildenafil senza attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano correlati direttamente a questi o ad altri fattori.

##### Priapismo

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

Erezioni prolungate e priapismo sono stati riferiti con sildenafil nell'esperienza post-marketing. In caso di un'erezione che persiste per più di quattro ore, il paziente deve cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non è trattato immediatamente, può provocare danno al tessuto del pene e perdita permanente della potenza.

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

Non è ancora stata studiata la sicurezza e l'efficacia della combinazione tra sildenafil con altri inibitori della PDE5, o altri trattamenti dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) contenente sildenafil (REVATIO) o altri trattamenti per la disfunzione erettile.

Pertanto l'uso di queste combinazioni non è raccomandato.

##### Effetti sulla visione

Sono state riferite segnalazioni spontanee di casi di difetti visivi in associazione con l'assunzione di sildenafil e altri inibitori del PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Segnalazioni spontanee e in uno studio osservazionale hanno riferito casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica, una condizione rara, in associazione con l'assunzione di sildenafil e altri inibitori del PDE5 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di sildenafil e consultare immediatamente il medico in caso di qualsiasi difetto visivo improvviso (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 alcuni soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). È più probabile che ciò accada entro 4 ore dopo la somministrazione 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 l'inizio della terapia con sildenafil a una dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre i medici devono consigliare i pazienti su 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.

Il rivestimento delle compresse di Sildenafil Aurobindo contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Donne

L'uso di Sildenafil Aurobindo non è indicato nelle donne.

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

#### **Effetti di altri medicinali su sildenafil**

##### **Studi *in vitro*:**

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

##### **Studi *in vivo*:**

L'analisi farmacocinetica eseguita negli studi clinici ha indicato una riduzione della clearance di sildenafil se 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 viene somministrato in concomitanza con gli inibitori di CYP3A4, deve essere presa in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

La somministrazione concomitante dell'inibitore della HIV proteasi, che è un potente inibitore di 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 1.000% (11 volte) dell'AUC plasmatica di sildenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil sono stati di circa 200 ng/ml rispetto a circa 5 ng/ml quando sildenafil è stato somministrato da solo, coerentemente con gli effetti marcati di ritonavir su un'ampia gamma di substrati del citocromo P450. Sildenafil non ha 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 della HIV proteasi saquinavir, un inibitore di 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 gli inibitori di CYP3A4 più forti, quali ketoconazolo e itraconazolo abbiano effetti maggiori.

Quando una dose singola di 100 mg di sildenafil è stata somministrata con eritromicina, uno specifico inibitore di 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 inibitore non specifico di 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.

Benché non siano stati condotti studi di interazione specifici per tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con inibitori di CYP2C9 (quali tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori di 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, bloccanti del canale del calcio, antagonisti beta-adrenorecettori o induttori del metabolismo di CYP450 (come rifampicina, barbiturici).

In uno studio di volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina, bosentan (un induttore [moderato] della CYP3A4, CYP2C9 e possibilmente CYP2C19) allo stato stazionario (125 mg due volte al giorno) con il sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno) causa una diminuzione dell'AUC e  $C_{max}$  del sildenafil rispettivamente del 62.6% e 55.4%. Quindi, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, si ritiene causare una grande diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido dell'attivatore del canale di potassio e nitrato. A causa del componente nitrato può potenzialmente interagire in modo serio con sildenafil.

### **Effetti di sildenafil su altri medicinali**

#### **Studi *in vitro*:**

Sildenafil è un debole inibitore delle isoforme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) del citocromo P450. Considerate le concentrazioni plasmatiche massime di circa  $1 \mu M$  dopo le dosi raccomandate, è improbabile che sildenafil alteri la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

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

#### **Studi *in vivo*:**

Coerentemente con i suoi noti effetti sulla sequenza ossido nitrico/cGMP (vedere paragrafo 5.1), 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 additivo di riduzione della pressione sanguigna sistemica quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE5 inibitori. Non vi è stata 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 che assumono una terapia alfa-bloccante può portare a ipotensione sintomatica in pochi soggetti sensibili. È più probabile che ciò accada entro 4 ore dopo la somministrazione di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione specifici farmaco-farmaco l'alfa-bloccante doxazosina (4 e 8 mg) e sildenafil (25, 50 o 100 mg) sono stati somministrati simultaneamente a pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con una terapia a base di doxazosina. In questa popolazione, 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 riportati raramente casi di pazienti che hanno sviluppato ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni includevano capogiri e sensazione di leggerezza, ma non sincope.

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

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

Il raggruppamento delle seguenti classi di antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati nei pazienti che assumevano sildenafil rispetto al trattamento placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori o ad azione centrale), neurobloccanti adrenergici, bloccanti del canale del calcio e bloccanti alfa-adrenorecettori. In uno studio specifico di interazione in cui 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 ulteriore 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 sildenafil è stato somministrato in monoterapia a pazienti sani (vedere paragrafo 5.1).

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

In volontari maschi sani, il sildenafil allo stato stazionario (80mg tre volte al giorno) causa un aumento del 49.8% dell'AUC di bosentan e un aumento del 42% della Cmax di bosentan (125mg due volte al giorno).

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

L'uso di Sildenafil Aurobindo non è indicato nelle donne.

Non esistono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza o che allattano al seno.

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

Non ci sono stati effetti sulla motilità o sulla morfologia degli spermatozoi dopo dosi orali singole 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 riferiti capogiri e alterazioni della vista, i pazienti devono conoscere le proprie reazioni a Sildenafil Aurobindo prima di guidare o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di sildenafil si basa su 9570 pazienti in 74 studi clinici in doppio cieco controllati con placebo. Le reazioni avverse più comunemente riferite negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil sono stati cefalea, rossore, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse derivanti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte coprendo un periodo stimato >10 anni. Poichè non tutte le reazioni avverse sono state riportate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e incluse nel database sulla sicurezza, le frequenze di queste reazioni non possono essere determinate in maniera attendibile.

#### Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella riportata di seguito tutte le reazioni avverse importanti dal punto di vista medico, che si sono verificate negli studi clinici con una incidenza maggiore rispetto al placebo sono elencate per classe di organi e di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ).

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

**Tabella 1: reazioni avverse importanti dal punto di vista medico riferite con una incidenza maggiore rispetto al placebo in studi clinici controllati e reazioni avverse importanti dal punto di vista medico riferite durante la 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 ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )
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 nel campo visivo, patologia dell'iride, midriasi, visione con alone, edema oculare, gonfiore agli occhi, patologie dell'occhio, iperemia congiuntivale, irritazione oculare, sensibilità oculare anormale, edema delle palpebre, alterazione del colore della sclera.
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine, tinnito.	Sordità.
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni.	Morte cardiaca improvvisa*, infarto del miocardio, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile.
Patologie vascolari		Rossore, 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			Eruzione cutanea	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, necrolisi epidermica 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.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore.	Irritabilità.
Esami diagnostici			Aumento della frequenza cardiaca.	

\* Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing

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

\*\*\* Patologie della lacrimazione: occhio secco, disturbi della lacrimazione e aumento della lacrimazione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

In studi su volontari in singola dose 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: Urologici; farmaci utilizzati per la disfunzione erettile, codice ATC: G04B E03

#### Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In una situazione naturale, ad es. 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.

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

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che sildenafil è selettivo per la PDE5, coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note. C'è una selettività di 10 volte sulla PDE6, coinvolta nella sequenza di fototrasduzione della retina. Alle dosi massime raccomandate, c'è una selettività di 80 volte sulla PDE1 e di oltre 700 volte sulle 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, la isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Due studi clinici sono stati specificatamente disegnati per valutare l'intervallo di tempo successivo all'assunzione di farmaco durante il quale sildenafil potrebbe produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan) su pazienti a digiuno, il tempo mediano di insorgenza per coloro che hanno ottenuto erezioni con rigidità del 60% (sufficiente al rapporto sessuale) è stato di 25 minuti (range 12-37 minuti) dal trattamento con sildenafil. In uno studio RigiScan separato, sildenafil è stato ancora in grado di produrre un'erezione in risposta a stimolazione sessuale 4-5 ore dopo la somministrazione.

Sildenafil causa lievi e transitorie riduzioni della pressione sanguigna che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. Le riduzioni massime medie nella pressione sanguigna sistolica in posizione supina in seguito a somministrazione orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8.4 mmHg. Il corrispondente cambiamento nella 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 dei livelli di cGMP della muscolatura vascolare liscia. 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 malattia dell'arteria coronarica (stenosi >70% di almeno un'arteria coronarica), le pressioni sanguigne medie sistoliche e diastoliche sono diminuite del 7% e del 6% rispettivamente rispetto al basale. La pressione sanguigna sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Sildenafil non ha mostrato effetti sulla performance cardiaca e non ha compromesso il flusso sanguigno attraverso le arterie coronariche colpite da stenosi.

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

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

Nei volontari sani non ci sono stati effetti sulla motilità e morfologia degli spermatozoi dopo dosi singole orali di 100 mg di sildenafil (vedere paragrafo 4.6).

## Altre informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici 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%), con diabete mellito (20,3%), con malattia cardiaca ischemica (5,8%), con iperlipidemia (19,8%), con lesione al midollo spinale (0,6%), con depressione (5,2%), con resezione transuretrale della prostata (3,7%), con prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non erano ben rappresentati o erano esclusi dagli studi clinici: pazienti con chirurgia pelvica, pazienti dopo radioterapia, pazienti con compromissione renale o epatica grave e pazienti con alcune condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

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

In tutti gli studi, la percentuale di pazienti che hanno riferito un miglioramento con 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 di sildenafil sono state mantenute negli studi a lungo termine.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con sildenafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

Quando sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento viene ridotto con un ritardo medio in  $T_{max}$  di 60 minuti e una riduzione media di  $C_{max}$  del 29%.

### Distribuzione

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

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

### Biotrasformazione

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

## **Eliminazione**

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

## **Farmacocinetica in speciali gruppi di pazienti**

### **Anziani**

Nei volontari anziani sani (65 anni e oltre) la clearance di sildenafil era ridotta, con concentrazioni plasmatiche circa il 90% più elevate di sildenafil e del metabolita attivo N-desmetil rispetto a quelle osservate nei giovani volontari sani (18-45 anni). A causa delle differenze di età nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica libera di sildenafil 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 di sildenafil non era alterata dopo l'assunzione di una dose singola orale di 50 mg. L'AUC e la  $C_{max}$  medie del metabolita N-desmetil sono aumentate rispettivamente fino al 126% e fino al 73%, rispetto ai volontari della stessa età senza compromissione renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità 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 epatica. In aggiunta, i valori di AUC e  $C_{max}$  per il metabolita N-desmetil erano significativamente aumentati rispettivamente del 200% e del 79%.

### **Insufficienza epatica**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Calcio idrogeno fosfato anidro  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa 15cP  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Sildenafil Aurobindo sono disponibili in blister trasparenti in PVC/PVDC-foglio d'alluminio e in flaconi in HDPE.

*Confezioni:*

Confezione in blister:

25 mg: 2, 4, 8 & 12 compresse rivestite con film.

50 mg e 100 mg: 1, 2, 4, 8 & 12 compresse rivestite con film.

Confezione in flacone in HDPE:

50 mg: 30, 1000 compresse rivestite con film.

100 mg: 30, 500 compresse rivestite con film.

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102 – 21047 Saronno (VA) - Italia

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

042078016 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1 Compresa In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078028 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078030 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078042 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078055 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078067 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
042078079 - "50 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1000 Compresse In Flacone Hdpe  
042078081 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 1 Compresa In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078093 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078105 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078117 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078129 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
042078131 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
042078143 - "100 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
042078156 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
042078168 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
042078170 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
042078182 - "25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 21/01/2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco