

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mysildecard 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di sildenafil (sotto forma di citrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film (circa 6,5 mm di diametro) con impresso M su un lato e SL sopra 20 sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Trattamento di pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale II e III dell'OMS, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico. L'efficacia è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia del tessuto connettivo.

Popolazione pediatrica

Trattamento di pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare. L'efficacia in termini di miglioramento della capacità di fare esercizio fisico o di emodinamica polmonare è stata dimostrata nell'ipertensione polmonare primaria e nell'ipertensione polmonare associata a malattia cardiaca congenita (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. In caso di peggioramento clinico nonostante il trattamento con Mysildecard, devono essere prese in considerazione delle alternative terapeutiche.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è 20 mg tre volte al giorno (TID). Ai pazienti che dimenticano di assumere Mysildecard, i medici devono consigliare di assumere una dose il più presto possibile e poi continuare con la dose normale.

I pazienti non devono assumere una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni)

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni, la dose raccomandata nei pazienti ≤ 20 kg è 10 mg tre volte al giorno e per i pazienti > 20 kg è 20 mg tre volte al giorno. Nei pazienti pediatrici affetti da ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) non devono essere usate dosi più elevate di quelle raccomandate (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1). Le compresse da 20 mg non devono essere usate nei casi in cui 10 mg debbano essere somministrati tre volte al giorno (TID) ai pazienti più giovani. Altre forme farmaceutiche sono disponibili per la

somministrazione ai pazienti di peso ≤ 20 kg e ad altri pazienti più giovani che non sono in grado di deglutire le compresse.

Pazienti in trattamento con altri medicinali

In generale, qualsiasi aggiustamento della dose deve essere effettuato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Una riduzione della dose a 20 mg due volte al giorno deve essere presa in considerazione quando sildenafil viene somministrato a pazienti già in trattamento con inibitori del CYP3A4, come eritromicina o saquinavir. Una riduzione della dose a 20 mg una volta al giorno è raccomandata in caso di co-somministrazione con inibitori più potenti del CYP3A4, come claritromicina, telitromicina e nefazodone. Per l'uso di sildenafil con gli inibitori più potenti del CYP3A4, vedere paragrafo 4.3. Quando sildenafil viene somministrato insieme agli induttori del CYP3A4 possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti posologici. L'efficacia clinica misurata in base alla distanza percorsa in 6 minuti può essere inferiore nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, inclusi quelli con compromissione grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale. Una riduzione della dose a 20 mg due volte al giorno deve essere presa in considerazione dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio solo se la terapia non è ben tollerata.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica (Classe Child-Pugh A e B) non sono necessari aggiustamenti della dose iniziale. Una riduzione della dose a 20 mg due volte al giorno deve essere presa in considerazione dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio solo se la terapia non è ben tollerata.

Sildenafil è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (Classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica (bambini di età inferiore a 1 anno e neonati)

Al di fuori delle indicazioni autorizzate, sildenafil non deve essere usato nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato poiché i rischi superano i benefici (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di sildenafil in altre condizioni nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Interruzione del trattamento

Dati limitati suggeriscono che la sospensione improvvisa di sildenafil non è associata ad un peggioramento improvviso dell'ipertensione arteriosa polmonare. Tuttavia, nell'eventualità di un improvviso peggioramento clinico nella fase di sospensione del medicinale, si consiglia una riduzione graduale della dose. Si raccomanda un monitoraggio intensivo durante il periodo di sospensione del trattamento.

Modo di somministrazione

Mysildecard è esclusivamente per uso orale. Le compresse devono essere assunte a circa 6-8 ore di distanza, a stomaco pieno o vuoto.

4.3 Controindicazioni

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

La co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto (come il nitrato di amile) o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata a causa degli effetti ipotensivi dei nitrati (vedere paragrafo 5.1).

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

Associazione con inibitori più potenti del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (*Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy*, 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 di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e l'impiego è pertanto controindicato:

- Grave compromissione epatica,
- Storia recente di ictus o infarto del miocardio,
- Ipotensione grave (pressione del sangue < 90/50 mmHg) all'inizio del trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia di sildenafil non è stata stabilita in pazienti con grave ipertensione arteriosa polmonare (classe funzionale IV). Se la situazione clinica peggiora, si devono prendere in considerazione le terapie che sono raccomandate nella fase grave della malattia (es. epoprostenolo) (vedere paragrafo 4.2). Il rapporto rischio/beneficio di sildenafil non è stato stabilito in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale I dell'OMS.

Sono stati condotti studi con sildenafil in forme di ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) correlate a malattia primaria (idiopatica), e nelle forme di PAH associate a malattia del tessuto connettivo o a malattia cardiaca congenita (vedere paragrafo 5.1). L'uso di sildenafil in altre forme di PAH non è raccomandato.

Nel corso dello studio pediatrico di estensione a lungo termine è stato osservato un aumento dei decessi nei pazienti a cui sono state somministrate dosi più elevate di quelle raccomandate. Pertanto, nei pazienti pediatrici affetti da PAH non devono essere usate dosi più elevate di quelle raccomandate (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Retinite pigmentosa

La sicurezza d'uso del sildenafil non è stata studiata in pazienti con disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come la *retinite pigmentosa* (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche) e pertanto il suo impiego non è raccomandato.

Azione vasodilatatoria

Nel prescrivere il sildenafil i medici devono considerare attentamente se gli effetti vasodilatatori da lievi a moderati del sildenafil possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base, ad esempio i pazienti ipotensi, i pazienti con deplezione di liquidi, con ostruzione grave al deflusso ventricolare sinistro o con disfunzione autonoma (vedere paragrafo 4.4).

Fattori di rischio cardiovascolare

Nel periodo successivo alla commercializzazione del sildenafil in soggetti maschi con disfunzione erettile, 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 in associazione temporale all'uso di sildenafil. 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 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

Sildenafil deve essere impiegato 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 danneggiamento del tessuto penieno e perdita permanente della funzionalità erettile (vedere paragrafo 4.8).

Crisi vaso-occlusive nei pazienti con anemia a cellule falciformi

Sildenafil non deve essere usato nei pazienti con ipertensione polmonare secondaria ad anemia a cellule falciformi. In uno studio clinico, casi di crisi vaso-occlusive che hanno richiesto ospedalizzazione sono stati segnalati più comunemente dai pazienti in trattamento con sildenafil rispetto a quelli che ricevevano placebo, il che ha determinato la prematura interruzione di questo studio.

Eventi correlati alla funzione visiva

Casi di disturbi della vista sono stati segnalati spontaneamente in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5. Casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica, una patologia rara, sono stati segnalati sia spontaneamente sia in uno studio osservazionale in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). In presenza di un qualsiasi disturbo improvviso alla vista, l'assunzione di sildenafil deve essere interrotta immediatamente e deve essere considerata una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.3).

Alfa-bloccanti

Si richiede cautela quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con un alfa-bloccante perché la co-somministrazione può causare ipotensione sintomatica nei soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). 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 prima di iniziare il trattamento con sildenafil. I medici dovranno consigliare ai pazienti cosa fare in presenza di sintomi di ipotensione posturale.

Disturbi emorragici

Gli studi su 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.

Antagonisti della vitamina K

Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare può verificarsi un aumento del rischio di emorragia quando il trattamento con sildenafil viene avviato in pazienti che stanno già assumendo un antagonista della Vitamina K, in particolare in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare secondaria a malattia del tessuto connettivo.

Malattia veno-occlusiva

Non sono disponibili dati sul sildenafil in pazienti con ipertensione polmonare associata a malattia polmonare veno-occlusiva. Tuttavia, con i vasodilatatori (principalmente prostaciclina) utilizzati in questi pazienti, sono stati segnalati casi di edema polmonare che hanno messo in pericolo la vita del paziente. Di conseguenza, qualora dovessero presentarsi segni di edema polmonare quando sildenafil viene somministrato ai pazienti con ipertensione polmonare, deve essere presa in considerazione la possibilità di una malattia veno-occlusiva associata.

Uso di sildenafil con bosentan

L'efficacia di sildenafil nei pazienti già sottoposti a terapia con bosentan non è stata dimostrata con certezza (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Uso concomitante con altri inibitori della PDE5

La sicurezza e l'efficacia di sildenafil quando somministrato insieme ad altri inibitori della PDE5, incluso l'uso combinato di sildenafil per la cura della disfunzione erettile, non sono state studiate nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare. L'uso concomitante di tali medicinali è quindi sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, 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. Per le raccomandazioni sulla posologia, vedere i paragrafi 4.2 e 4.3.

Studi in vivo

È stata valutata la co-somministrazione di sildenafil orale e epoprostenolo per via endovenosa (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'efficacia e la sicurezza di sildenafil somministrato insieme ad altri trattamenti per l'ipertensione arteriosa polmonare (p.es. ambrisentan, iloprost) non è stata studiata nell'ambito di studi clinici controllati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione.

La sicurezza e l'efficacia di sildenafil quando somministrato insieme ad altri inibitori della PDE-5 non è stata studiata in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.4).

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita negli studi clinici sull'ipertensione arteriosa polmonare indica una riduzione della clearance del sildenafil e/o un aumento della biodisponibilità orale quando somministrato insieme ai substrati del CYP3A4 ed in seguito alla combinazione dei substrati del CYP3A4 con i beta-bloccanti. Questi sono stati gli unici fattori con un impatto statisticamente significativo sulla farmacocinetica del sildenafil in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. L'esposizione al sildenafil in pazienti in trattamento con substrati del CYP3A4 e substrati del CYP3A4 più beta-bloccanti, è stata rispettivamente del 43% e del 66% superiore rispetto ai pazienti che non erano in trattamento con queste classi di prodotti medicinali. L'esposizione al sildenafil è stata 5 volte maggiore con il dosaggio di 80 mg tre volte al giorno rispetto all'esposizione ottenuta con il dosaggio di 20 mg tre volte al giorno. Questo range di concentrazione corrisponde all'aumento dell'esposizione al sildenafil osservato in studi di interazione specificamente condotti con inibitori del CYP3A4 (con l'esclusione dei più potenti degli inibitori del CYP3A4, es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir).

Sembra che gli induttori del CYP3A4 abbiano un impatto significativo sulla farmacocinetica del sildenafil in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare e ciò è stato confermato nello studio di interazione *in vivo* condotto con bosentan, induttore del CYP3A4.

La co-somministrazione di bosentan (induttore moderato del CYP3A4, del CYP2C9 e forse anche del CYP2C19) 125 mg due volte al giorno e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo *steady-state*), effettuata per 6 giorni in volontari sani ha determinato una riduzione del 63% dell'AUC del sildenafil. Un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di sildenafil in pazienti adulti affetti da PAH in

sperimentazioni cliniche comprendenti uno studio di 12 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 20 mg di sildenafil orale tre volte al giorno aggiunto a una dose stabile di bosentan (62,5 mg – 125 mg due volte al giorno) ha indicato una riduzione dell'esposizione al sildenafil in caso di co-somministrazione di bosentan, simile a quella osservata in volontari sani (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'efficacia di sildenafil deve essere attentamente monitorata in pazienti che utilizzano contemporaneamente induttori potenti del CYP3A4, come carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, Erba di S. Giovanni e rifampicina.

La co-somministrazione di ritonavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore altamente specifico del citocromo P450, allo steady state (500 mg due volte/die) e di sildenafil (100 mg in dose singola), ha determinato 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 coerente con gli effetti marcati che il ritonavir esplica su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir è controindicata in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno) di saquinavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore del CYP3A4 e di sildenafil (100 mg in dose singola) ha determinato un incremento del 140% della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 210% della AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del saquinavir. Per le raccomandazioni sulla posologia, vedere il paragrafo 4.2.

Quando una singola dose di sildenafil da 100 mg è stata somministrata insieme all'eritromicina, un 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). Per le raccomandazioni sulla posologia, vedere il paragrafo 4.2. Nei volontari sani maschi non è stato riscontrato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, C_{max} , T_{max} , costante di eliminazione o emivita del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio. La co-somministrazione 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. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Si prevede che i più potenti degli inibitori del CYP3A4 come il ketoconazolo e l'itraconazolo abbiano effetti simili al ritonavir (vedere paragrafo 4.3). Si prevede che gli inibitori del CYP3A4 come claritromicina, telitromicina e nefazodone abbiano un effetto intermedio tra quello del ritonavir e quello degli inibitori del CYP3A4 come saquinavir o eritromicina, mentre si suppone un aumento di 7 volte dell'esposizione al medicinale. Pertanto, si raccomandano aggiustamenti posologici quando vengono utilizzati gli inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2.).

L'analisi di farmacocinetica di popolazione in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare ha suggerito che la co-somministrazione di beta-bloccanti e substrati del CYP3A4 può causare un ulteriore aumento dell'esposizione al sildenafil rispetto a quando i substrati del CYP3A4 sono stati somministrati da soli.

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. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio, ma l'uso concomitante di sildenafil e succo di pompelmo non è raccomandato.

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

La co-somministrazione di contraccettivi orali (etinilestradiolo 30 µg e levonorgestrel 150 µg) non ha alterato la farmacocinetica di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come medicinale che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al sildenafil (vedere paragrafo 4.3).

Effetti del 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

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

Studi in vivo

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 non ha avuto un effetto significativo sull'esposizione all'atorvastatina (aumento dell'AUC dell'11%) e ciò suggerisce che sildenafil non ha un effetto clinicamente rilevante sul CYP3A4.

Non sono state osservate interazioni tra sildenafil (singola dose da 100 mg) ed acenocumarolo.

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.

In uno studio condotto su volontari sani, sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento del 50% dell'AUC di bosentan (125 mg due volte al giorno). Un'analisi farmacocinetica dei dati di popolazione in uno studio condotto su pazienti adulti affetti da PAH in terapia di base con bosentan (62,5 mg - 125 mg due volte al giorno) ha indicato un aumento (20% (95% IC:9,8 - 30,8) dell'AUC di bosentan in caso di co-somministrazione di sildenafil allo steady state (20 mg tre volte al giorno), di entità minore di quella osservata in volontari sani in caso di co-somministrazione di 80 mg di sildenafil tre volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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.

In tre studi specifici di interazione 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 queste popolazioni in studio sono state osservate riduzioni medie aggiuntive della pressione sistolica e diastolica 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. La co-somministrazione di sildenafil con alfa-bloccanti ai pazienti in trattamento può causare ipotensione sintomatica nei soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.4).

Il sildenafil (singola dose da 100 mg) non ha alterato la farmacocinetica allo steady state dell'inibitore delle proteasi dell'HIV, saquinavir, che è un substrato/inibitore del CYP3A4.

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).

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).

Sildenafil non ha avuto un impatto clinicamente significativo sui livelli plasmatici dei contraccettivi orali (etinilestradiolo 30 µg e levonorgestrel 150 µg).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile e contraccezione negli uomini e nelle donne

A causa della carenza di dati sugli effetti di sildenafil nelle donne in stato di gravidanza, Mysildecard non è raccomandato per le donne in età fertile, a meno che non utilizzino anche delle misure contraccettive adeguate.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di sildenafil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

A causa della carenza di dati, Mysildecard non deve essere utilizzato in donne in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne che allattano al seno. Dati relativi a 1 donna durante l'allattamento al seno indicano che il sildenafil e il suo metabolita attivo N-desmetilsildenafil sono escreti nel latte materno in quantità molto piccole. Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti indesiderati nei bambini allattati al seno, ma non si prevede che le quantità ingerite possano causare effetti indesiderati. I medici devono valutare attentamente la necessità clinica della madre di assumere sildenafil e i potenziali effetti indesiderati sul bambino allattato al seno.

Fertilità

I dati non clinici non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo, sulla base degli studi convenzionali sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Mysildecard altera moderatamente la capacità di guidare e di usare macchinari.

Poiché 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 a Mysildecard.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio principale con sildenafil controllato verso placebo sull'ipertensione arteriosa polmonare, 207 pazienti sono stati complessivamente randomizzati e trattati con sildenafil a dosi da 20 mg, 40 mg o 80 mg TID e 70 pazienti sono stati randomizzati al placebo. La durata del trattamento è stata di 12 settimane. Nei pazienti trattati con sildenafil a dosi da 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, la frequenza generale di interruzione del trattamento è stata pari rispettivamente al 2,9%, 3,0% e 8,5% rispetto al 2,9% col placebo. Dei 277 soggetti trattati nello studio principale, 259 sono stati arruolati in uno studio di estensione a lungo termine. Sono state somministrate dosi fino a 80 mg tre volte al giorno (4 volte la dose raccomandata da 20 mg tre volte al giorno) e dopo 3 anni l'87% dei 183 pazienti sottoposti al trattamento in studio assumeva sildenafil 80 mg TID.

In uno studio controllato verso placebo condotto con sildenafil quale trattamento aggiuntivo all'epoprostenolo somministrato per via endovenosa nell'ipertensione arteriosa polmonare, un totale di 134 pazienti sono stati trattati con sildenafil (titolazione prestabilita iniziando da 20 mg e passando a 40 mg e poi a 80 mg, tre volte al giorno, in base alla tollerabilità) ed epoprostenolo e 131 pazienti sono stati trattati con placebo ed epoprostenolo. La durata del trattamento è stata di 16 settimane. La frequenza complessiva di interruzione del trattamento nei pazienti trattati con sildenafil/epoprostenolo a causa di eventi avversi è stata del 5,2% rispetto al 10,7% rilevato nei pazienti trattati con placebo/epoprostenolo. Reazioni avverse non segnalate in precedenza, che si sono verificate con maggiore frequenza nel gruppo di trattamento sildenafil/epoprostenolo, sono state iperemia oculare, offuscamento della vista, congestione nasale, sudorazioni notturne, dolore alla schiena e secchezza della bocca. Le reazioni avverse già note quali cefalea, rossore al viso, dolore alle estremità ed edema sono stati osservati con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con sildenafil/epoprostenolo rispetto ai pazienti trattati con placebo/epoprostenolo. Dei soggetti che hanno completato lo studio iniziale, 242 sono stati arruolati in uno studio di estensione a lungo termine. Sono state somministrate dosi fino a 80 mg TID e dopo 3 anni il 68% dei 133 pazienti sottoposti al trattamento in studio assumeva sildenafil 80 mg TID.

Nei due studi controllati verso placebo gli eventi avversi sono stati generalmente di entità da lieve a moderata. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in associazione all'impiego di sildenafil (percentuale maggiore o uguale al 10%) rispetto al placebo sono state cefalea, rossore al viso, dispepsia, diarrea e dolore alle estremità.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che si sono verificate con una percentuale > 1% in pazienti trattati con sildenafil e che sono state più frequenti (differenza > 1%) con sildenafil nello studio registrativo principale o nell'insieme dei dati combinati per sildenafil, relativi ad entrambi gli studi controllati verso placebo sull'ipertensione arteriosa polmonare, alle dosi di 20, 40 o 80 mg TID, sono elencate nella tabella sottostante raggruppate per classe e frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) e non nota ((la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Le segnalazioni relative all'esperienza successiva alla commercializzazione sono elencate in corsivo.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (V.14.0)	Reazione avversa
Infezioni e infestazioni Comune	cellulite, influenza, bronchite, sinusite, rinite, gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico Comune	anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune	ritenzione di liquidi
Disturbi psichiatrici Comune	insonnia, ansia
Patologie del sistema nervoso Molto comuni Comune	cefalea emicrania, tremori, parestesia, sensazione di bruciore, ipoestesia
Patologie dell'occhio Comune Non comune Non nota	emorragia retinica, compromissione della vista, offuscamento della vista, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, irritazione oculare, iperemia oculare riduzione dell'acuità visiva, diplopia, sensazione anomala agli occhi neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy, NAION)*, occlusione vascolare della retina*, difetti del campo visivo*
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune Non nota	vertigini perdita dell'udito improvvisa
Patologie vascolari Molto comune Non nota	rossore al viso ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune	epistassi, tosse, congestione nasale
Patologie gastrointestinali Molto comune Comune	diarrea, dispepsia gastrite, malattia da reflusso gastroesofageo, emorroidi, distensione addominale, secchezza della bocca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Comune Non nota	alopecia, eritema, sudorazioni notturne rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune Comune	dolore alle estremità mialgia, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Non comune	ematuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Non comune Non nota	emorragia del pene, ematospermia, ginecomastia priapismo, aumento dell'erezione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune	piressia

* Questi eventi/reazioni avverse sono stati segnalati in pazienti in trattamento con sildenafil per la disfunzione erettile maschile (DEM).

Popolazione pediatrica

Nello studio controllato con placebo di sildenafil in pazienti tra 1 e 17 anni con ipertensione arteriosa polmonare, 174 pazienti in totale sono stati trattati tre volte al giorno con regimi di sildenafil a dosi basse (10 mg nei pazienti > 20 kg; nessun paziente ≤ 20 kg ha ricevuto la dose bassa), medie (10 mg nei pazienti ≥ 8-20 kg; 20 mg nei pazienti ≥ 20-45 kg; 40 mg nei pazienti > 45 kg) o alte (20 mg nei pazienti ≥ 8-20 kg; 40 mg nei pazienti ≥ 20-45 kg; 80 mg nei pazienti > 45 kg), e 60 sono stati trattati con placebo.

Il profilo delle reazioni avverse osservato in questo studio pediatrico è stato generalmente coerente con quello degli adulti (vedere tabella). Le reazioni avverse più comuni verificatesi (con una frequenza ≥ 1%) nei pazienti trattati con sildenafil (dosi combinate) e con una frequenza > 1% nei pazienti trattati con placebo sono state piressia, infezioni delle vie respiratorie superiori (11,5% ciascuno), vomito (10,9%), aumento dell'erezione (comprese erezioni del pene spontanee nei soggetti di sesso maschile) (9,0%), nausea, bronchite (4,6% ciascuno), faringite (4,0%), rinorrea (3,4%) e polmonite, rinite (2,9% ciascuno).

Dei 234 soggetti in età pediatrica trattati nello studio a breve termine controllato con placebo, 220 sono entrati nello studio di estensione a lungo termine. I soggetti che avevano ricevuto la terapia attiva con sildenafil hanno continuato con lo stesso regime di trattamento, mentre quelli del gruppo placebo nello studio a breve termine sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con sildenafil.

Le reazioni avverse più comuni segnalate per tutta la durata degli studi a breve e a lungo termine sono state in genere simili a quelle osservate nello studio a breve termine. Le reazioni avverse segnalate in >10% dei 229 soggetti trattati con sildenafil (gruppo di dose combinata, inclusi i 9 pazienti che non avevano continuato nello studio a lungo termine) sono state: infezione delle vie respiratorie superiori (31%), cefalea (26%), vomito (22%), bronchite (20%), faringite (18%), piressia (17%), diarrea (15%), influenza ed epistassi (12% ciascuno). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata considerata di gravità da lieve a moderata.

In 94 (41%) dei 229 soggetti in trattamento con sildenafil sono stati segnalati eventi avversi gravi. Dei 94 soggetti che hanno segnalato un evento avverso grave, 14/55 soggetti (25,5%) appartenevano al gruppo con dose bassa, 35/74 soggetti (47,3%) al gruppo con dose media e 45/100 soggetti (45%) al gruppo con dose alta. Gli eventi avversi gravi più comuni, segnalati con una frequenza ≥ 1% nei pazienti in trattamento con sildenafil (a dosi combinate) sono stati: polmonite (7,4%), insufficienza cardiaca, ipertensione polmonare (5,2% ciascuno), infezione delle vie respiratorie superiori (3,1%), insufficienza ventricolare destra, gastroenterite (2,6% ciascuno), sincope, bronchite, broncopolmonite, ipertensione arteriosa polmonare (2,2% ciascuno), dolore toracico, carie dentali (1,7% ciascuno), shock cardiogeno, gastroenterite virale, infezione delle vie urinarie (1,3% ciascuno).

I seguenti eventi avversi gravi sono stati considerati correlati al trattamento: enterocolite, convulsioni, ipersensibilità, stridore, ipossia, sordità neurosensoriale e aritmia ventricolare.

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. Con dosi singole da 200 mg è aumentata l'incidenza delle reazioni avverse (mal di testa, vampate di calore, capogiro, dispepsia, congestione nasale e disturbi della vista).

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, codice ATC: G04B E03

Meccanismo d'azione

Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica, l'enzima responsabile della degradazione di cGMP. Oltre alla presenza di questo enzima nel corpo cavernoso del pene, la PDE5 è presente anche nella muscolatura liscia dei vasi polmonari. Pertanto, il sildenafil aumenta la cGMP nelle cellule della muscolatura liscia vascolare polmonare con un conseguente rilassamento. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare questo può determinare una vasodilatazione del letto vascolare polmonare e, in minor misura, una vasodilatazione della circolazione sistemica.

Effetti farmacodinamici

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil ha una selettività per la PDE5. Il suo effetto è superiore per la PDE5 rispetto alle altre fosfodiesterasi. Ha una selettività 10 volte superiore rispetto a quella per la PDE6, coinvolta nella fototrasduzione della retina. Ha una selettività 80 volte superiore rispetto a quella 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.

Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna sistemica che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. Dopo somministrazione cronica di 80 mg tre volte al giorno in pazienti con ipertensione sistemica l'alterazione media della pressione sistolica e diastolica rispetto al basale è stata una riduzione rispettivamente di 9,4 mmHg e 9,1 mmHg. Dopo somministrazione cronica di 80 mg tre volte al giorno in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati osservati effetti minori della riduzione pressoria (una riduzione di entrambe la pressione sistolica e diastolica di 2 mmHg). Alla dose raccomandata di 20 mg tre volte al giorno non sono state riscontrate riduzioni della pressione sistolica o diastolica.

La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG. A seguito di somministrazione cronica di 80 mg tre volte al giorno in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare non sono stati segnalati effetti clinicamente rilevanti all'ECG.

In uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di sildenafil 100 mg condotto su 14 pazienti con grave coronaropatia (*Coronary Artery Disease*, 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.

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 cascata della fototrasduzione 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 effettuati (acutezza visiva, reticolo di Amsler, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humphrey e fotostress).

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia in pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH)

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo su 278 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare primaria, ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo e ipertensione arteriosa polmonare successiva a riparazione chirurgica di lesioni cardiache congenite. I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg o sildenafil 80 mg, tre volte al giorno. Dei 278 pazienti randomizzati, 277 hanno ricevuto almeno una dose del medicinale in studio. La popolazione in studio era composta di 68 (25%) uomini e 209 (75%) donne con un'età media di 49 anni (range: 18-81 anni) e con una misurazione della distanza percorsa in 6 minuti al basale tra 100 e 450 metri (inclusi) (media = 344 metri). In 175 pazienti (63%) è stata diagnosticata ipertensione polmonare primaria, in 84 pazienti (30%) è stata diagnosticata ipertensione arteriosa polmonare con malattia del tessuto connettivo e in 18 pazienti (7%) è stata diagnosticata ipertensione arteriosa polmonare conseguente a intervento chirurgico riparativo di malformazioni cardiache congenite. La maggior parte dei pazienti rientrava nella Classe Funzionale II (107/277; 39%) o III (160/277; 58%) dell'OMS con una distanza media percorsa a piedi in 6 minuti al basale rispettivamente di 378 e 326 metri; un numero minore di pazienti era di Classe I (1/277; 0,4%) o IV (9/277; 3%). I pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 45% o con frazione di accorciamento del ventricolo sinistro < 0,2% non sono stati studiati.

Il sildenafil (o placebo) è stato aggiunto alla terapia di base dei pazienti che avrebbe potuto includere una combinazione di anticoagulanti, digossina, calcioantagonisti, diuretici o ossigeno. L'uso di prostaciclina, analoghi della prostaciclina e antagonisti dei recettori dell'endotelina non è stato consentito quale terapia aggiuntiva e non è stata consentita neanche l'aggiunta di arginina. I pazienti che non hanno risposto al trattamento precedente con bosentan sono stati esclusi dallo studio.

L'endpoint primario di efficacia è stato il cambiamento, rispetto ai valori basali, della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD – 6-minute walk distance) dopo 12 settimane. Un aumento statisticamente significativo della 6MWD è stato osservato in tutti e 3 i gruppi trattati con sildenafil confrontato al placebo. Gli aumenti, corretti per il placebo, della 6MWD sono stati di 45 metri (p < 0,0001), 46 metri (p < 0,0001) e 50 metri (p < 0,0001) rispettivamente per sildenafil 20 mg, 40 mg ed 80 mg TID. Non è stata osservata una differenza significativa dell'effetto in relazione alle diverse dosi. Per i pazienti con una 6MWD al basale < 325 m, è stato osservato un miglioramento dell'efficacia con i dosaggi più elevati (miglioramenti corretti per il placebo di 58 metri, 65 metri e 87 metri, rispettivamente per dosi da 20 mg, 40 mg e 80 mg TID).

Quando analizzata in base alla classe funzionale OMS, nel gruppo trattato alla dose di 20 mg è stato osservato un incremento statisticamente significativo della 6MWD. Per la classe II e III sono stati osservati incrementi corretti per il placebo rispettivamente pari a 49 metri (p = 0,0007) e 45 metri (p = 0,0031).

Il miglioramento della 6MWD è stato evidente dopo 4 settimane di trattamento e questo effetto si è mantenuto alle settimane 8 e 12. I risultati sono stati generalmente in linea nei sottogruppi in base

all'eziologia (ipertensione arteriosa polmonare primaria e associata a Malattia del Tessuto Connettivo), classe funzionale OMS, sesso di appartenenza, razza, area geografica, pressione arteriosa polmonare media (*mean Pulmonary Arterial Pressure* – mPAP) e indice di resistenza vascolare polmonare (*Pulmonary Vascular Resistance Index* – PVRI).

I pazienti con tutte le dosi di sildenafil hanno ottenuto una riduzione statisticamente significativa della pressione arteriosa polmonare media (mPAP) e della resistenza vascolare polmonare (PVR) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Gli effetti del trattamento corretto per il placebo sulla mPAP sono stati - 2,7 mmHg ($p = 0,04$), - 3,0 mmHg ($p = 0,01$) e - 5,1 mmHg ($p < 0,0001$), rispettivamente per sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID. Gli effetti del trattamento corretto per il placebo sulla PVR sono stati - 178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), - 195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) e - 320 dyne.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$), rispettivamente per sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID. La riduzione percentuale della PVR (11,2%, 12,9%, 23,3%) a 12 settimane per sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID è stata proporzionalmente superiore alla riduzione della resistenza vascolare sistemica (SVR) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Non si conosce l'effetto di sildenafil sulla mortalità.

Una percentuale maggiore di pazienti in trattamento con ciascuna delle dosi di sildenafil (cioè 28%, 36% e 42% dei soggetti che hanno assunto sildenafil rispettivamente a dosi di 20 mg, 40 mg e 80 mg TID) ha mostrato un miglioramento almeno ad una classe funzionale OMS a 12 settimane, rispetto al placebo (7%). I rispettivi odds ratio erano 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) e 5,75 ($p < 0,0001$).

Dati di sopravvivenza a lungo termine nella popolazione naive

I pazienti arruolati nello studio principale erano eleggibili per partecipare ad uno studio di estensione a lungo termine in aperto. Dopo 3 anni, l'87% dei pazienti assumeva una dose di 80 mg TID. Un totale di 207 pazienti sono stati trattati con sildenafil nello studio principale e la loro condizione di sopravvivenza a lungo termine è stata valutata per un minimo di 3 anni. In questa popolazione, le stime di sopravvivenza di Kaplan-Meier ad 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente del 96%, 91% e 82%. Nei pazienti con classe funzionale II dell'OMS al basale la sopravvivenza ad 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 99%, 91% e 84% e per i pazienti con classe funzionale III dell'OMS al basale è stata rispettivamente del 94%, 90% e 81%.

Efficacia in pazienti adulti con ipertensione arteriosa polmonare (quando sildenafil è utilizzato in combinazione ad epoprostenolo)

E' stato eseguito uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo in 267 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare stabilizzati con epoprostenolo per via endovenosa. I pazienti con ipertensione arteriosa polmonare includevano quelli con ipertensione arteriosa polmonare primaria (212/267; 79%) e con ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo (55/267; 21%). La maggior parte dei pazienti era di Classe Funzionale OMS II (68/267; 26%) o III (175/267; 66%); un numero inferiore di pazienti era di classe funzionale I (3/267; 1%) o IV (16/267; 6%) al basale; per un esiguo numero di pazienti (5/267; 2%), la Classe Funzionale OMS non era nota. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con sildenafil (con titolazione prestabilita iniziando da 20 mg e passando a 40 mg fino ad arrivare ad 80 mg, tre volte al giorno, in base alla tollerabilità) quando utilizzato in associazione ad epoprostenolo per via endovenosa.

L'endpoint primario di efficacia è stato la variazione dal basale alla settimana 16 al test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti. Vi è stato un beneficio clinico statisticamente significativo del sildenafil rispetto al placebo in una distanza percorsa a piedi in 6 minuti. Un incremento medio corretto per il placebo in una distanza di 26 metri è stato osservato a favore del sildenafil (95% IC: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Per i pazienti con una distanza percorsa al basale ≥ 325 metri, l'effetto del trattamento è stato di 38,4 metri a favore del sildenafil; per i pazienti con una distanza percorsa al basale < 325 metri, l'effetto del trattamento è stato di 2,3 metri a favore del placebo. Per i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare primaria, l'effetto del trattamento è stato di 31,1 metri rispetto ai 7,7 metri per i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia del tessuto connettivo. La differenza nei risultati tra questi sottogruppi di randomizzazione può essere casuale in considerazione del campione limitato.

I pazienti in trattamento con sildenafil hanno raggiunto una riduzione statisticamente significativa della Pressione Arteriosa Polmonare media (mPAP) rispetto ai pazienti trattati con placebo. È stato osservato un effetto medio del trattamento corretto per il placebo di -3,9 mmHg a favore del sildenafil (95% IC: -5,7; -2,1) ($p = 0,00003$). Un endpoint secondario è stato il tempo del peggioramento clinico, definito come il tempo trascorso dalla randomizzazione fino all'insorgenza del primo evento di peggioramento clinico (decesso, trapianto di polmoni, istituzione di terapia con bosentan o deterioramento clinico che richieda una modifica della terapia con epoprostenolo). Il trattamento con sildenafil ha significativamente prolungato il tempo del peggioramento clinico dell'ipertensione arteriosa polmonare rispetto al placebo ($p = 0,0074$). Eventi di peggioramento clinico si sono verificati in 23 pazienti del gruppo trattato con placebo (17,6%), rispetto a 8 pazienti del gruppo in trattamento con sildenafil (6,0%).

Dati di sopravvivenza a lungo termine nello studio con terapia di base con epoprostenolo

I pazienti arruolati nello studio sulla terapia aggiuntiva ad epoprostenolo erano eleggibili per l'arruolamento in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. A 3 anni, il 68% dei pazienti assumeva una dose di 80 mg TID. In totale, 134 pazienti sono stati trattati con sildenafil nello studio iniziale e la loro sopravvivenza a lungo termine è stata valutata per un minimo di 3 anni. In questa popolazione, le stime di sopravvivenza Kaplan-Meier a 1, 2 e 3 anni sono state rispettivamente del 92%, 81% e 74%.

Efficacia e sicurezza in pazienti adulti affetti da PAH (uso in combinazione con bosentan)

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 103 soggetti clinicamente stabili affetti da PAH (classe funzionale II e III dell'OMS) in terapia con bosentan da almeno tre mesi. I pazienti affetti da PAH includevano soggetti con PAH primaria e PAH associata a malattia del tessuto connettivo. I pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di placebo o di sildenafil (20 mg tre volte al giorno) in combinazione con bosentan (62,5-125 mg due volte al giorno). L'endpoint primario di efficacia era una variazione della 6MWD rispetto al basale alla settimana 12. I risultati indicano che non esiste una differenza significativa della variazione media rispetto al basale della 6MWD riscontrata tra sildenafil (20 mg tre volte al giorno) e placebo (13,62 m (95% IC: da -3,89 a 31,12) e 14,08 m (95% IC: da -1,78 a 29,95), rispettivamente).

Sono state osservate differenze della 6MWD tra pazienti con PAH primaria e pazienti con PAH associata a malattia del tessuto connettivo. Per i soggetti con PAH primaria (67 soggetti), le variazioni medie rispetto al basale sono state 26,39 m (95% IC: da 10,70 a 42,08) e 11,84 m (95% IC: da -8,83 a 32,52), rispettivamente per i gruppi sildenafil e placebo. Tuttavia, per i soggetti con PAH associata a malattia del tessuto connettivo (36 soggetti), le variazioni medie rispetto al basale sono state -18,32 m (95% IC: da -65,66 a 29,02) e 17,50 m (95% IC: da -9,41 a 44,41), rispettivamente per i gruppi sildenafil e placebo.

Nel complesso, gli eventi avversi erano generalmente simili tra i due gruppi di trattamento (sildenafil più bosentan vs. solo bosentan) e coerenti con il profilo di sicurezza noto di sildenafil assunto come monoterapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazione pediatrica

Ipertensione arteriosa polmonare

In totale sono stati trattati 234 soggetti di età compresa tra 1 e 17 anni in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, a gruppi paralleli e dosi variabili. I soggetti (38% maschi e 62% femmine) avevano un peso corporeo ≥ 8 kg, e presentavano ipertensione polmonare primaria (PPH) [33%], oppure ipertensione arteriosa polmonare (PAH) secondaria a malattia cardiaca congenita [shunt sistemico-polmonare 37%, intervento di riparazione chirurgica 30%]. In questa sperimentazione, 63 su 234 pazienti (27%) avevano età < 7 anni (dose bassa di sildenafil = 2; dose media = 17; dose alta = 28; placebo = 16) e 171 su 234 pazienti (73%) avevano 7 anni o più (dose bassa di sildenafil = 40; dose media = 38; e dose alta = 49; placebo = 44). La maggior parte dei soggetti apparteneva alla classe funzionale I dell'OMS (75/234; 32%) o alla classe II (120/234; 51%)

al basale; un numero inferiore di pazienti apparteneva alla classe III (35/234; 15%) o alla classe IV (1/234; 0.4%); per alcuni pazienti (3/234; 1.3%), la classe funzionale OMS non era nota.

I pazienti non avevano mai ricevuto terapia specifica per la PAH, e l'uso di prostaciclina, analoghi della prostaciclina e antagonisti dei recettori dell'endotelina non era consentito nello studio, e neanche l'integrazione con arginina, nitrati, alfa-bloccanti e inibitori potenti del CYP450 3A4.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare l'efficacia di 16 settimane di trattamento cronico con sildenafil orale nei pazienti pediatrici, per migliorare la capacità di fare esercizio fisico, in base al test Esercizio Cardiopolmonare (*Cardiopulmonary Exercise Test*, CPET) nei pazienti che presentavano uno sviluppo tale da consentire di effettuare il test (n = 115). Gli endpoint secondari comprendevano monitoraggio dell'emodinamica, valutazione dei sintomi, classe funzionale OMS, modifiche del trattamento di base e misurazioni della qualità della vita.

I soggetti sono stati distribuiti in uno dei tre gruppi di trattamento con sildenafil: venivano somministrati tre volte al giorno regimi di sildenafil a dosi basse (10 mg), medie (10-40 mg) o alte (20-80 mg), oppure placebo. Le dosi effettive somministrate in un gruppo dipendevano dal peso corporeo (vedere paragrafo 4.8). La percentuale di pazienti trattati con medicinali di supporto al basale (anticoagulanti, digossina, calcio-antagonisti, diuretici e/o ossigeno) è stata simile nel gruppo di trattamento combinato con sildenafil (47,7%) e nel gruppo di trattamento con placebo (41,7%).

L'endpoint primario era la variazione percentuale corretta dal placebo dei VO₂ di picco dal basale alla settimana 16, in base al CPET nei gruppi con dosi combinate (Tabella 2). È risultato valutabile al CPET un totale di 106 su 234 soggetti (45%), che comprendeva i bambini ≥ 7 anni che presentavano uno sviluppo tale da consentire di effettuare il test. I bambini < 7 anni (dosi combinate di sildenafil = 47; placebo = 16) erano valutabili soltanto per gli endpoint secondari. Il volume di picco medio al basale dei valori di ossigeno consumato (VO₂) era paragonabile in tutti i gruppi di trattamento con sildenafil (da 17,37 a 18,03 ml/kg/min), e leggermente più elevato per il gruppo di trattamento con placebo (20,02 ml/kg/min). I risultati dell'analisi principale (gruppi di dosaggio combinati versus placebo) non sono stati statisticamente significativi (p = 0,056) (vedere Tabella 2). La differenza stimata tra la dose media di sildenafil e il placebo è stata 11,33% (95% IC: da 1,72 a 20,94) (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Variazione percentuale corretta con placebo dei VO₂ di picco dal basale per gruppi di trattamento attivo

Gruppo di trattamento	Differenza stimata	95% Intervallo di confidenza
Dose bassa (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Dose media (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Dose alta (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Gruppi di dose combinati (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 per il gruppo con placebo

Stime basate su ANCOVA con aggiustamenti per le covariate dei VO₂, di picco al basale, eziologia e gruppi di peso corporeo

Sono stati osservati miglioramenti correlati al dosaggio con l'indice di resistenza vascolare polmonare (*Pulmonary Vascular Resistance Index*, PVRI) e la pressione arteriosa polmonare media (*mean Pulmonary Arterial Pressure*, mPAP). I gruppi con dosi di sildenafil media e alta hanno evidenziato entrambi riduzioni del PVRI rispetto al placebo, del 18% (95% IC: da 2% a 32%) e del 27% (95% IC: da 14% a 39%), rispettivamente; mentre il gruppo con dose bassa non ha mostrato nessuna differenza significativa rispetto al placebo (differenza del 2%). I gruppi con dosi di sildenafil media e alta hanno

evidenziato variazioni di mPAP dal basale rispetto al placebo, pari a -3,5 mmHg (95% IC: -8,9; 1,9) e -7,3 mmHg (95% IC: -12,4; -2,1), rispettivamente; mentre il gruppo con dose bassa ha mostrato una piccola differenza rispetto al placebo (differenza di 1,6 mmHg). Con l'indice cardiaco sono stati osservati miglioramenti in tutti e tre i gruppi di sildenafil rispetto al placebo, 10%, 4% e 15% rispettivamente per i gruppi con dose bassa, media e alta.

Miglioramenti significativi della classe funzionale sono stati dimostrati soltanto nei soggetti con dose di sildenafil alta rispetto al placebo. Gli odds ratio per i gruppi con dose di sildenafil bassa, media e alta rispetto al placebo sono stati 0,6 (95% IC: 0,18; 2,01), 2,25 (95% IC: 0,75; 6,69) e 4,52 (95% IC: 1,56; 13,10), rispettivamente.

Dati dello studio di estensione a lungo termine

Dei 234 soggetti in età pediatrica trattati nello studio a breve termine controllato con placebo, 220 sono entrati nello studio di estensione a lungo termine. I soggetti che erano stati assegnati al gruppo placebo nello studio a breve termine sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con sildenafil; i soggetti che pesavano ≤ 20 kg sono entrati nei gruppi con dose media o alta (1:1), mentre i soggetti che pesavano > 20 kg sono entrati nei gruppi con dose bassa, media o alta (1:1:1). Dei 229 soggetti che complessivamente hanno ricevuto sildenafil, 55, 74 e 100 soggetti erano rispettivamente nei gruppi con dose bassa, media e alta. Durante gli studi a breve e a lungo termine, la durata complessiva del trattamento dall'inizio del doppio cieco per ogni singolo soggetto, è risultata compresa fra 3 e 3.129 giorni. Nei gruppi di trattamento con sildenafil, la durata mediana del trattamento con sildenafil è stata di 1.696 giorni (escludendo i 5 soggetti che hanno ricevuto il placebo in doppio cieco e che non sono stati trattati nello studio di estensione a lungo termine).

Le stime di sopravvivenza Kaplan-Meier a 3 anni nei pazienti > 20 kg di peso al basale sono state pari a 94%, 93% e 85% rispettivamente nei gruppi con dose bassa, media e alta; per i pazienti ≤ 20 kg di peso al basale, le stime di sopravvivenza sono state pari a 94% e a 93% per i soggetti nei gruppi con dose media e alta rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Durante lo studio è stato segnalato un totale di 42 decessi, sia in trattamento sia segnalati durante il follow-up di sopravvivenza. 37 decessi si sono verificati prima della decisione del Data Monitoring Committee di scalare il dosaggio nei pazienti assegnandoli a una dose più bassa, sulla base dello sbilanciamento dei dati di mortalità riscontrato con l'aumentare delle dosi di sildenafil. Tra questi 37 decessi, il numero (%) di decessi è stato 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) e 22/100 (22%) rispettivamente nei gruppi con dose bassa, media e alta. Successivamente sono stati segnalati altri 5 decessi. Le cause dei decessi erano correlate all'ipertensione arteriosa polmonare. Nei pazienti pediatrici con ipertensione arteriosa polmonare non devono essere usate dosi più alte di quelle raccomandate (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Il VO₂ di picco è stato valutato a 1 anno dall'inizio dello studio controllato con placebo. Dei soggetti trattati con sildenafil che presentavano uno sviluppo tale da consentire di effettuare il CPET, 59/114 soggetti (52%) non hanno mostrato alcun peggioramento del VO₂ di picco dall'inizio del trattamento con sildenafil. Analogamente, 191 soggetti su 229 (83%), che avevano ricevuto sildenafil avevano o mantenuto o migliorato la classe funzionale OMS di appartenenza alla valutazione a 1 anno di distanza.

Ipertensione polmonare persistente del neonato

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, a due bracci, in gruppo parallelo, controllato con placebo su 59 neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) o insufficienza respiratoria ipossica (HRF) e a rischio di PPHN con indice di ossigenazione (OI) > 15 e < 60 . L'obiettivo primario era valutare l'efficacia e la sicurezza del sildenafil endovena (EV) quando aggiunto all'ossido nitrico per inalazione (iNO) rispetto al solo iNO.

Gli endpoint co-primari erano il tasso di fallimento del trattamento, definito come necessità di un trattamento aggiuntivo mirato alla PPHN, necessità di ossigenazione extracorporea della membrana

(ECMO), o morte durante lo studio; e tempo per il trattamento iNO dopo l'inizio del farmaco EV in studio per pazienti senza fallimento del trattamento. La differenza nei tassi di fallimento del trattamento non era statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento (27,6% e 20,0% nel gruppo iNO + sildenafil EV e nel gruppo iNO + placebo rispettivamente). Per i pazienti senza fallimento del trattamento, il tempo medio di trattamento con iNO dopo l'inizio del farmaco EV in studio è stato lo stesso, circa 4.1 giorni, per i due gruppi di trattamento.

Gli eventi avversi emergenti dal trattamento ed eventi avversi gravi sono stati riportati rispettivamente in 22 (75,9%) e in 7 (24,1%) soggetti nel gruppo di trattamento iNO + sildenafil EV, e rispettivamente in 19 (63,3%) e in 2 (6,7%) soggetti nel gruppo iNO + placebo. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento più comunemente riportati sono stati ipotensione (8 [27,6%] soggetti), ipopotassiemia (7 [24,1%] soggetti), anemia e sindrome da astinenza da farmaco (4 [13,8%] soggetti per ciascun evento avverso) e bradicardia (3 [10,3%] soggetti) nel gruppo di trattamento iNO + sildenafil EV e pneumotorace (4 [13,3%] soggetti), anemia, edema, iperbilirubinemia, aumento della proteina C reattiva e ipotensione (3 [10,0%] %) soggetti per ciascun evento avverso) nel gruppo di trattamento iNO + placebo (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il 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%). Dopo somministrazione orale tre volte al giorno, l'AUC e la C_{max} aumentano proporzionalmente nell'intervallo posologico di 20-40 mg. Dopo somministrazione orale di 80 mg tre volte al giorno è stato osservato un incremento dei livelli plasmatici del sildenafil superiore ad un incremento proporzionale alla dose. Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, la biodisponibilità orale del sildenafil dopo somministrazione di 80 mg tre volte al giorno è stata in media del 43% (90% IC: 27%-60%) superiore rispetto ai dosaggi più bassi.

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%. Tuttavia, l'entità dell'assorbimento non è stata influenzata in modo significativo (AUC ridotta dell'11%).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione del sildenafil allo steady state (V_{ss}), ovvero la distribuzione nei tessuti, è pari a 105 l. In seguito all'impiego di dosi orali da 20 mg tre volte al giorno, la concentrazione plasmatica totale media-massima del sildenafil allo steady state è di circa 113 ng/ml. Sildenafil ed il suo principale metabolita in circolo N-desmetil sono legati alle proteine plasmatiche per il 96%. Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del medicinale.

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 medicinale immodificato.

L'N-desmetil metabolita viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore. In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare le concentrazioni plasmatiche del N-desmetil metabolita sono circa il 72% di quelle del sildenafil dopo somministrazione di 20 mg tre volte al giorno (il che si traduce in un contributo del 36% agli effetti farmacologici del sildenafil). Non è noto il conseguente effetto sull'efficacia.

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) 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%.

Compromissione renale

Nei volontari con compromissione renale di grado da lieve a 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. 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 e della C_{max} rispettivamente del 100% e dell'88% rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Inoltre, la AUC e la C_{max} del N-desmetil metabolita sono aumentate significativamente, rispettivamente del 200% e 79% in soggetti con compromissione grave della funzionalità renale rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con un conseguente aumento della AUC (85%) e della C_{max} (47%), rispetto a volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione epatica. Inoltre, la AUC e la C_{max} del N-desmetil metabolita sono aumentate significativamente del 154% e dell'87% rispettivamente in pazienti con cirrosi rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La farmacocinetica del sildenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non è stata studiata.

Farmacocinetica di popolazione

In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, le concentrazioni medie allo steady state sono state del 20-50% superiori nell'ambito del range posologico studiato pari a 20-80 mg tre volte al giorno rispetto ai volontari sani. È stato rilevato un aumento del doppio della C_{min} rispetto ai volontari sani. Entrambi questi dati suggeriscono una clearance inferiore e/o una maggiore biodisponibilità orale del sildenafil in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare rispetto ai volontari sani.

Popolazione pediatrica

Dall'analisi del profilo di farmacocinetica di sildenafil nei pazienti coinvolti negli studi clinici pediatrici, il peso corporeo si è dimostrato un buon predittore dell'esposizione al medicinale nei bambini. Si è calcolato che i valori dell'emivita plasmatica di sildenafil variavano da 4,2 a 4,4 ore nell'intervallo di peso corporeo tra 10 e 70 kg e non mostravano differenze che potessero apparire clinicamente rilevanti. La C_{max} dopo una dose singola di sildenafil 20 mg somministrata per via orale è stata stimata a 49, 104 e 165 ng/ml rispettivamente per i pazienti di 70, 20 e 10 kg. La C_{max} dopo una dose singola di sildenafil 10 mg somministrata per via orale è stata stimata a 24, 53 e 85 ng/ml rispettivamente per i pazienti di 70, 20 e 10 kg. La T_{max} è stata calcolata a circa 1 ora ed era quasi indipendente dal peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nei piccoli dei topi trattati prima e dopo la nascita con 60 mg/kg di sildenafil, sono state osservate una riduzione della dimensione dei piccoli, una riduzione del peso dei piccoli al 1° giorno ed una riduzione della sopravvivenza al 4° giorno con un'esposizione al medicinale di circa cinquanta volte l'esposizione prevista nell'uomo con il dosaggio da 20 mg tre volte al giorno. Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati con esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo e ciò indica la scarsa rilevanza ai fini dell'uso clinico.

Non ci sono state reazioni avverse, con possibile rilevanza per l'uso clinico, negli animali a livelli di esposizione clinicamente rilevanti che non siano state anche osservate negli studi clinici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina (PH 102)
Idrogeno fosfato di calcio
Sodio croscaramellosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa 6 mPas
Titanio biossido (E171)
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC Al contenenti 90 o 300 compresse rivestite con film
Blister di PVC Al perforati con dose unitaria contenenti 90 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

EU/1/16/1134/001
EU/1/16/1134/002
EU/1/16/1134/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15 settembre 2016
Data del Rinnovo più recente:

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. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- 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(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom,
2900
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

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*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).