

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sildenafil Macleods 25 mg compresse rivestite con film

Sildenafil

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

Ogni compressa rivestita con film contiene sildenafil citrato equivalente a 25 mg di sildenafil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film, romboidali, colore blu, con impresso "CL 35" su un lato e lisce dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil compresse rivestite con film possa essere efficace.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Uso negli adulti*

La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere circa un'ora prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. La frequenza massima di dosaggio raccomandata è di una volta al giorno. Se Sildenafil compresse rivestite con film viene assunto ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazioni particolari

##### Pazienti anziani

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

##### Pazienti con compromissione renale

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

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

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Popolazione pediatrica

Sildenafil compresse non è indicato nei soggetti inferiori a 18 anni d'età.

#### Uso in pazienti che assumono altri medicinali

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

Prima d'iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale nei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, i pazienti devono essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### 4.3 **Controindicazioni**

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

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto (come il nitrito di amile) o con nitrati in qualsiasi forma.

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, compreso sildenafil, non devono essere usati negli uomini la cui attività sessuale è sconsigliabile (ad es. pazienti con malattie cardiovascolari gravi come ad esempio angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Sildenafil compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti con cecità unilaterale causata da una neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION),

indipendentemente dal fatto che l'episodio sia collegato o meno alla precedente esposizione a un inibitore di PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e l'impiego è pertanto controindicato in caso di: disfunzione epatica grave, ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg), anamnesi recente di ictus o infarto miocardico e malattie retiniche degenerative ereditarie documentate come la retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di considerare il trattamento farmacologico, raccogliere l'anamnesi medica ed eseguire l'esame obiettivo per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilire le possibili cause sottostanti.

##### Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile i medici devono valutare lo stato cardiovascolare dei pazienti. Sildenafil ha proprietà vasodilatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Prima di prescrivere sildenafil, i medici devono considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni sottostanti, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti con sensibilità aumentata ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica) o i pazienti affetti dalla rara sindrome dell'atrofia multisistemica che manifestano un controllo autonomo gravemente compromesso della pressione arteriosa.

Sildenafil compresse rivestite con film potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase post-marketing e in associazione temporale con l'uso di Sildenafil compresse rivestite con film, sono stati segnalati alcuni eventi cardiovascolari gravi tra cui 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, presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di Sildenafil compresse rivestite con film in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori.

##### Priapismo

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come ad esempio angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti con patologie che possono predisporre al priapismo (come ad esempio anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil, sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. In caso di erezione che persista per oltre 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni al tessuto del pene e perdita permanente della funzione erettile.

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

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

### Effetti sulla vista

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

### Uso concomitante con ritonavir

La cosomministrazione di sildenafil con ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato a pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, dato che la cosomministrazione può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti (vedere paragrafo 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil. Per ridurre al minimo il rischio di sviluppo dell'ipotensione posturale, prima d'iniziare il trattamento con sildenafil i pazienti devono essere emodinamicamente stabili sotto terapia con alfa-bloccanti. Considerare inoltre l'avvio di sildenafil alla dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare in presenza dei sintomi di ipotensione posturale.

### Effetto sul sanguinamento

Studi condotti con piastrine umane indicano che 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. Per questa ragione, sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

### Donne

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

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

### Effetti di altri medicinali sul sildenafil

#### *Studi in vitro*

Sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi

possono ridurre la clearance di sildenafil e gli induttori di questi isoenzimi possono aumentare la clearance di sildenafil.

### *Studi in vivo*

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita sui dati degli studi clinici indica una riduzione nella clearance di sildenafil quando cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento nell'incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4, si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV ritonavir, che è anche un potentissimo inibitore di P450, assieme a sildenafil (dose singola 100 mg) ha prodotto un aumento del 300% (4 volte) nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 1000% (11 volte) nella AUC plasmatica di sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil erano ancora di circa 200 ng/ml, rispetto a circa 5 ng/ml quando sildenafil era somministrato da solo. Questo dato è coerente con gli effetti marcati che ritonavir esplica su un'ampia gamma di substrati di P450. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la cosomministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e, in ogni caso, la dose massima di sildenafil non deve superare 25 mg nell'arco di 48 ore.

Allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV saquinavir, un inibitore di CYP3A4, assieme a sildenafil (100 mg dose singola) ha prodotto un aumento del 140% nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 210% nella AUC di sildenafil. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). È prevedibile che i più potenti tra gli inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, producano effetti maggiori.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), quando una singola dose da 100 mg di sildenafil è stata somministrata insieme all'eritromicina, un inibitore specifico di CYP3A4, è stato rilevato un incremento del 182% nell'esposizione sistemica (AUC) a sildenafil. In volontari sani maschi normali, non è emersa alcuna evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) in termini di AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , costante della velocità di eliminazione o conseguente emivita di sildenafil o del suo metabolita circolante principale. La cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e inibitore aspecifico di CYP3A4, ha causato un aumento del 56% nelle concentrazioni plasmatiche di sildenafil quando cosomministrata con sildenafil (50 mg) a volontari sani.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del metabolismo di CYP3A4 nella parete intestinale e può determinare modesti aumenti nei livelli plasmatici di sildenafil.

Singole dosi di un antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non influenzano la biodisponibilità di sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione per tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito al trattamento concomitante con gli inibitori di CYP2C9 (ad es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori di CYP2D6 (ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazide e diuretici correlati, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcio-antagonisti, antagonisti dei beta-adrenorecettori o induttori del metabolismo di CYP450 (come rifampicina e barbiturici). In uno studio

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

Nicorandil è un ibrido che agisce come attivatore di canali del potassio e come nitrato. A causa della componente nitrato, la sua interazione con sildenafil può essere pericolosa.

### Effetti del sildenafil su altri medicinali

#### *Studi In vitro*

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

Non esistono dati sull'interazione di sildenafil con gli inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo.

#### *Studi In vivo*

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/cGMP (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto o con nitrati in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti sotto terapia alfabloccante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti. Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione farmacologica specifici, l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg), sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosina. In queste popolazioni di studio, sono state osservate riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione supina di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, assieme a riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, rispettivamente. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti stabilizzati sotto terapia con doxazosina, si sono avute rare segnalazioni di pazienti che sperimentavano ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni hanno incluso capogiri e leggero intontimento, ma non casi di sincope.

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

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento nel tempo di sanguinamento determinato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcol in volontari sani con livelli alcolemici massimi medi pari a 80 mg/dl.

Il raggruppamento delle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati tra i pazienti che avevano assunto

sildenafil rispetto al trattamento con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. In uno studio di interazione specifico, dove sildenafil (100 mg) è stato somministrato con amlodipina in pazienti ipertesi, è stata rilevata una riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni aggiuntive nella pressione arteriosa erano di entità simile a quelle osservate quando sildenafil veniva somministrato da solo a volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

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

Negli studi sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio, la somministrazione orale di sildenafil non ha causato eventi avversi pertinenti.

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

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

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

Gli studi clinici con sildenafil hanno evidenziato episodi di capogiri e disturbi della visione. Pertanto, prima di guidare veicoli e usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli delle loro reazioni a Sildenafil compresse rivestite con film.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Sildenafil compresse rivestite con film si basa su 67 studi clinici controllati con placebo dove 8691 pazienti hanno ricevuto il regime di dosaggio raccomandato. Gli eventi avversi segnalati più spesso negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil erano cefalea, rossore al viso, dispepsia, disturbi visivi, congestione nasale, capogiri e alterazioni della percezione cromatica.

Gli eventi avversi segnalati nella sorveglianza post-marketing sono stati raccolti coprendo un periodo stimato superiore a 9 anni. Poiché non tutti gli eventi avversi vengono segnalati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e inclusi nella banca dati sulla sicurezza, le frequenze di questi eventi non possono essere stabilite in modo affidabile.

### Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca tutti gli eventi avversi clinicamente importanti osservati negli studi clinici con incidenza superiore a quella del placebo e suddivisi per sistemi e organi e per frequenza: molto comuni (1/10), comuni (da 1/100 a < 1/10), non comuni (da 1/1000 a < 1/100) e rari (da 1/10 000 a < 1/1000).

Inoltre, la frequenza degli eventi avversi clinicamente importanti segnalati dall'esperienza post-marketing è indicata come non nota.

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

**Tabella 1: eventi avversi clinicamente importanti con incidenza superiore al placebo segnalati negli studi clinici controllati ed eventi avversi clinicamente importanti segnalati durante la sorveglianza post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Evento avverso</b>
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
Rare	Reazioni di ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comuni	Cefalea
Comuni	Capogiri
Non comuni	Sonnolenza, ipoestesia
Rare	Accidente cerebrovascolare, sincope
Non note	Attacco ischemico transitorio, crisi epilettica, recidiva di crisi epilettica
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comuni	Disturbi visivi, alterazioni della percezione cromatica
Non comuni	Patologie congiuntivali, patologie oculari, disturbi della lacrimazione, altre patologie dell'occhio
Non note	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), occlusione vascolare retinica, difetti del campo visivo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comuni	Vertigini, tinnito
Rare	Sordità
<b>Patologie vascolari</b>	
Comuni	Rossore al viso
Rare	Ipertensione, ipotensione
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comuni	Palpitazioni, tachicardia
Rare	Infarto miocardico, fibrillazione atriale
Non note	Aritmia ventricolare, angina instabile, morte cardiaca improvvisa
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comuni	Congestione nasale
Rare	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	



Comuni	Dispepsia
Non comuni	Vomito, nausea, xerostomia
<b>Patologie della cute, del sottocute e dei tessuti molli</b>	
Non comuni	Rash cutaneo
Non note	Sindrome di Steven Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Eventi avversi</b>
Non comuni	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comuni	Ematuria
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>	
Non comuni	Haemospermia, pene emorragia
Non note	Priapismo, erezione prolungata
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comuni	Dolore toracico, affaticamento
<b>Indagini</b>	
Non comuni	Frequenza cardiaca aumentata

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

Studi condotti su volontari con dosi singole fino a 800 mg, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati alle dosi inferiori, ma con tassi di incidenza e gravità aumentati. Dosi di 200 mg non hanno determinato aumenti nell'efficacia, ma hanno incrementato l'incidenza degli eventi avversi (cefalea, rossore al viso, capogiri, dispepsia, congestione nasale, alterazione della vista).

Nei casi di sovradosaggio, vanno adottate le misure di supporto standard. Non è verosimile che la dialisi renale acceleri la clearance, dato che sildenafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nell'urina.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04B E03.

#### Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. Nell'impostazione naturale, cioè in presenza di stimolazione sessuale, ripristina la funzione erettile grazie all'aumento del flusso ematico verso il pene.

Il meccanismo fisiologico responsabile per l'erezione del pene coinvolge il rilascio di monossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. Il monossido di azoto attiva quindi l'enzima guanilato ciclasi che aumenta i livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), producendo un rilassamento muscolare uniforme nel corpo cavernoso e consentendo l'afflusso del sangue.

Sildenafil è un inibitore potente e selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica nel corpo cavernoso, dove PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Sildenafil ha una sede d'azione periferica sull'erezione. Sildenafil non ha alcun effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso umano isolato, ma amplifica fortemente l'effetto rilassante di NO su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP è attivata, come nel caso della stimolazione sessuale, l'inibizione di PDE5 da parte di sildenafil aumenta i livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto, è necessaria la stimolazione sessuale affinché sildenafil possa produrre gli effetti farmacologici benefici previsti.

#### Effetti farmacodinamici

Studi in vitro hanno mostrato che sildenafil è selettivo per PDE5, che è coinvolto nel processo di erezione. Il suo effetto su PDE5 è più potente rispetto ad altre fosfodiesterasi note. Ha una selettività 10 volte superiore alla PDE6, che è coinvolta nella via di fototrasduzione nella retina. Alle dosi massime raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore alla PDE1 e oltre 700 volte superiore a PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, sildenafil ha una selettività per la PDE5 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Due studi clinici sono stati specificamente progettati per valutare la finestra temporale post-dosaggio in cui sildenafil potrebbe fornire un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. Uno studio con pletismografia peniena (RigiScan) su pazienti a digiuno ha indicato che il tempo mediano all'insorgenza nei soggetti trattati con sildenafil che ottenevano erezioni con rigidità del 60% (sufficienti per il rapporto sessuale) era di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti). Uno studio separato con RigiScan, ha mostrato che sildenafil era ancora capace di produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale 4-5 ore dopo la dose.

Sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie nella pressione arteriosa che, nella maggior parte dei casi, non causano effetti clinici. Le riduzioni massime medie nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina dopo il dosaggio orale con 100 mg di sildenafil erano di 8,4 mmHg. La corrispondente variazione nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni nella pressione arteriosa sono coerenti con gli effetti vasodilatatori di sildenafil, forse a causa dei livelli aumentati di cGMP nella muscolatura liscia vascolare. Dosi orali singole di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non hanno prodotto effetti clinicamente pertinenti sull'ECG.

Uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di 100 mg di sildenafil condotto su 14 pazienti con arteriopatia coronarica (CAD) grave (stenosi di almeno un'arteria coronarica >70%), ha mostrato diminuzioni nei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica media a riposo del 7% e del 6%, rispettivamente, in confronto al valore iniziale. La pressione arteriosa sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Sildenafil non ha mostrato alcun effetto sulla gittata cardiaca e non compromette il flusso ematico attraverso le arterie coronarie stenotiche.

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile e angina stabile cronica sottoposti a test da sforzo, che assumevano regolarmente medicinali antianginosi (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno

evidenziato differenze clinicamente rilevanti tra sildenafil e placebo per quanto riguarda il tempo intercorso per limitare l'angina.

In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell da 100 tinte, un'ora dopo la somministrazione di una dose da 100 mg, sono state rilevate differenze lievi e transitorie nella discriminazione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella discriminazione cromatica sia correlato all'inibizione della PDE6, che è coinvolta nella cascata di fototrasduzione della retina. Sildenafil non ha alcun effetto sull'acuità visiva né sulla sensibilità al contrasto. In uno studio controllato con placebo condotto su un numero esiguo di pazienti con degenerazione maculare senile precoce documentata (n=9), sildenafil (dose singola, 100 mg) ha dimostrato di non causare alterazioni significative nei test visivi effettuati (acuità visiva, griglia di Amsler, semaforo simulato per la discriminazione cromatica, perimetro di Humphrey e fotostress).

Una singola dose orale da 100 mg di sildenafil somministrata a volontari sani non ha prodotto effetti sulla mobilità né sulla morfologia degli spermatozoi (vedere paragrafo 4.6).

#### *Ulteriori informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici, sildenafil è stato somministrato a più di 8000 pazienti d'età compresa fra 19 e 87 anni. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati o sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti con chirurgia pelvica, post-radioterapia, con disfunzione renale o epatica grave e pazienti con certe condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

Negli studi a dose fissa, le percentuali di pazienti che segnalavano il miglioramento dell'erezione grazie al trattamento erano del 62% (25 mg), del 74% (50 mg) e dell'82% (100 mg) rispetto al 25% del placebo. Negli studi clinici controllati, il tasso di interruzione dovuto a sildenafil era basso e simile al placebo.

Attraverso tutti gli studi, la percentuale di pazienti che avevano segnalato un miglioramento sotto sildenafil era: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), resezione transuretrale della prostata o TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesione del 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 per il trattamento della disfunzione erettile con Sildenafil compresse in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

Sildenafil viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono raggiunte entro 30-120 minuti (valore mediano 60 minuti) dal dosaggio

orale a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo il dosaggio orale di sildenafil, AUC e C<sub>max</sub> aumentano in proporzione alla dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato (25-100 mg).

Quando sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento è ridotto con un ritardo medio nella T<sub>max</sub> di 60 minuti e una riduzione media nella C<sub>max</sub> del 29%.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione (V<sub>d</sub>) medio allo stato stazionario per sildenafil è di 105 l, il che indica la distribuzione nei tessuti. Dopo una singola dose orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Dato che sildenafil (e il suo principale metabolita circolante, N-desmetile) è legato al 96% alle proteine plasmatiche, ciò determina una concentrazione plasmatica libera massima media per sildenafil di 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni farmacologiche totali.

In volontari sani che avevano ricevuto sildenafil (dose singola di 100 mg), meno dello 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'ejaculato 90 minuti dopo il dosaggio.

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

La clearance corporea totale di sildenafil è di 41 l/ora, con un'emivita della fase terminale risultante di 3-5 ore. Dopo la somministrazione orale o endovenosa, sildenafil viene escreto sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) e, in misura minore, nell'urina (circa il 13% della dose orale somministrata).

#### Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

##### Anziani

Volontari anziani sani (65 anni e oltre) hanno avuto una clearance ridotta per sildenafil, determinando concentrazioni plasmatiche di sildenafil e del metabolita N-desmetile attivo all'incirca del 90% più alte rispetto ai valori osservati in volontari più giovani sani (18-45 anni). Date le differenze d'età per quanto riguarda il legame alle proteine plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica di sildenafil libero era di circa il 40%.

##### Insufficienza renale

In volontari con disfunzione renale lieve-moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min), la farmacocinetica di sildenafil non è stata alterata dopo l'assunzione di una singola dose orale da 50 mg. I valori medi di AUC e C<sub>max</sub> del metabolita N-desmetile sono aumentati del 126% e del 73%, rispettivamente, rispetto ai volontari di età comparabile senza disfunzione renale. Tuttavia, data l'elevata variabilità inter-individuale, queste differenze non erano statisticamente significative. In volontari con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance di

sildenafil era ridotta, determinando aumenti medi di AUC e  $C_{max}$  del 100% e dell'88%, rispettivamente, in confronto ai volontari di età comparabile senza disfunzione renale. Inoltre, i valori di AUC e  $C_{max}$  del metabolita N-desmetile erano significativamente aumentati del 79% e del 200%, rispettivamente.

#### Insufficienza epatica

In volontari con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B), la clearance di sildenafil era ridotta, determinando aumenti nei valori di AUC (84%) e  $C_{max}$  (47%) rispetto ai volontari di età comparabile senza disfunzione epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa non è stata studiata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non hanno rivelato rischi particolari nell'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina  
Idrogenofosfato di calcio diidrato  
Croscamellosa sodica  
Ipromellosa  
Magnesio stearato

#### **Film di rivestimento:**

Ipromellosa 6 cP  
Biossido di titanio (E171)  
Triacetina  
Pigmento di alluminio con carminio d'indaco (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

24 mesi

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister: PVC trasparente spesso (rivestito con 60 gsm di PVdC) e foglio di alluminio in astuccio di cartone.

Confezioni: 2, 4, 8, 12, 24 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto inutilizzato deve essere smaltito secondo le disposizioni locali.

**7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Golden Gate Lodge, Crewe Hall,  
Crewe, Cheshire,  
CW1 6UL,  
United Kingdom

**8.0 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040677041 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL  
040677015 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL  
040677054 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL  
040677066 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL  
040677078 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

**9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

**10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**06/2014**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sildenafil Macleods 50 mg compresse rivestite con film

Sildenafil

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

Ogni compressa rivestita con film contiene sildenafil citrato equivalente a 50 mg di sildenafil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film, romboidali, colore blu, con impresso "CL 36" su un lato e liscie dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil compresse rivestite con film possa essere efficace.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Uso negli adulti*

La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere circa un'ora prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. La frequenza massima di dosaggio raccomandata è di una volta al giorno. Se Sildenafil compresse rivestite con film viene assunto ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

## Popolazioni particolari

### Pazienti anziani

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

### Pazienti con compromissione renale

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

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

### Pazienti con compromissione epatica

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

### Popolazione pediatrica

Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nei soggetti inferiori a 18 anni d'età.

### Uso in pazienti che assumono altri medicinali

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

Prima d'iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale nei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, i pazienti devono essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## 5.3 **Controindicazioni**

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

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto (come il nitrito di amile) o con nitrati in qualsiasi forma.

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, compreso sildenafil, non devono essere usati negli uomini la cui attività sessuale è sconsigliabile (ad es. pazienti con



malattie cardiovascolari gravi come ad esempio angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Sildenafil compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti con cecità unilaterale causata da una neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che l'episodio sia collegato o meno alla precedente esposizione a un inibitore di PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e l'impiego è pertanto controindicato in caso di: disfunzione epatica grave, ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg), anamnesi recente di ictus o infarto miocardico e malattie retiniche degenerative ereditarie documentate come la retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

#### 5.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Prima di considerare il trattamento farmacologico, raccogliere l'anamnesi medica ed eseguire l'esame obiettivo per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilire le possibili cause sottostanti.

##### Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile i medici devono valutare lo stato cardiovascolare dei pazienti. Sildenafil ha proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Prima di prescrivere sildenafil, i medici devono considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni sottostanti, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti con sensibilità aumentata ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica) o i pazienti affetti dalla rara sindrome dell'atrofia multisistemica che manifestano un controllo autonomo gravemente compromesso della pressione arteriosa.

Sildenafil compresse rivestite con film potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase post-marketing e in associazione temporale con l'uso di Sildenafil compresse rivestite con film, sono stati segnalati alcuni eventi cardiovascolari gravi tra cui 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, presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di Sildenafil compresse rivestite con film in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori.

##### Priapismo

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come ad esempio angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti con patologie che possono predisporre al priapismo (come ad esempio anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil, sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. In caso di erezione che persista per oltre 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni al tessuto del pene e perdita permanente della funzione erettile.

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

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

Effetti sulla vista

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

Uso concomitante con ritonavir

La cosomministrazione di sildenafil con ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato a pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, dato che la cosomministrazione può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti (vedere paragrafo 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil. Per ridurre al minimo il rischio di sviluppo dell'ipotensione posturale, prima d'iniziare il trattamento con sildenafil i pazienti devono essere emodinamicamente stabili sotto terapia con alfa-bloccanti. Considerare inoltre l'avvio di sildenafil alla dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare in presenza dei sintomi di ipotensione posturale.

Effetto sul sanguinamento

Studi condotti con piastrine umane indicano che 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. Per questa ragione, sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Donne

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

## 5.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

## Effetti di altri medicinali sul sildenafil

### *Studi in vitro*

Sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance di sildenafil e gli induttori di questi isoenzimi possono aumentare la clearance di sildenafil.

### *Studi in vivo*

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita sui dati degli studi clinici indica una riduzione nella clearance di sildenafil quando cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento nell'incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4, si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV ritonavir, che è anche un potentissimo inibitore di P450, assieme a sildenafil (dose singola 100 mg) ha prodotto un aumento del 300% (4 volte) nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 1000% (11 volte) nella AUC plasmatica di sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil erano ancora di circa 200 ng/ml, rispetto a circa 5 ng/ml quando sildenafil era somministrato da solo. Questo dato è coerente con gli effetti marcati che ritonavir esplica su un'ampia gamma di substrati di P450. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la cosomministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e, in ogni caso, la dose massima di sildenafil non deve superare 25 mg nell'arco di 48 ore.

Allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV saquinavir, un inibitore di CYP3A4, assieme a sildenafil (100 mg dose singola) ha prodotto un aumento del 140% nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 210% nella AUC di sildenafil. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). È prevedibile che i più potenti tra gli inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, producano effetti maggiori.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), quando una singola dose da 100 mg di sildenafil è stata somministrata insieme all'eritromicina, un inibitore specifico di CYP3A4, è stato rilevato un incremento del 182% nell'esposizione sistemica (AUC) a sildenafil. In volontari sani maschi normali, non è emersa alcuna evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) in termini di AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , costante della velocità di eliminazione o conseguente emivita di sildenafil o del suo metabolita circolante principale. La cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e inibitore aspecifico di CYP3A4, ha causato un aumento del 56% nelle concentrazioni plasmatiche di sildenafil quando cosomministrata con sildenafil (50 mg) a volontari sani.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del metabolismo di CYP3A4 nella parete intestinale e può determinare modesti aumenti nei livelli plasmatici di sildenafil.

Singole dosi di un antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non influenzano la biodisponibilità di sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione per tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica

di sildenafil in seguito al trattamento concomitante con gli inibitori di CYP2C9 (ad es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori di CYP2D6 (ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazide e diuretici correlati, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcio-antagonisti, antagonisti dei beta-adrenorecettori o induttori del metabolismo di CYP450 (come rifampicina e barbiturici). In uno studio condotto su volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse del CYP2C19) allo steady state (125 mg due volte al giorno) e di sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha prodotto una diminuzione del 62,6% e del 55,4% dell'AUC e della C<sub>max</sub> di sildenafil rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, può causare diminuzioni più ampie delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che agisce come attivatore di canali del potassio e come nitrato. A causa della componente nitrato, la sua interazione con sildenafil può essere pericolosa.

### Effetti del sildenafil su altri medicinali

#### *Studi In vitro*

Sildenafil è un debole inibitore delle isoforme del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC<sub>50</sub> >150 µM). Considerate le concentrazioni plasmatiche di picco di sildenafil pari a circa 1 µM dopo le dosi raccomandate, è improbabile che Sildenafil compresse rivestite con film alteri la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

Non esistono dati sull'interazione di sildenafil con gli inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo.

#### *Studi In vivo*

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/cGMP (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto o con nitrati in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti sotto terapia alfabloccante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti. Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione farmacologica specifici, l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg), sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosina. In queste popolazioni di studio, sono state osservate riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione supina di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, assieme a riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, rispettivamente. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti stabilizzati sotto terapia con doxazosina, si sono avute rare segnalazioni di pazienti che sperimentavano ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni hanno incluso capogiri e leggero intontimento, ma non casi di sincope.

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

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento nel tempo di sanguinamento determinato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcol in volontari sani con livelli alcolemici massimi medi pari a 80 mg/dl.

Il raggruppamento delle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati tra i pazienti che avevano assunto sildenafil rispetto al trattamento con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. In uno studio di interazione specifico, dove sildenafil (100 mg) è stato cosomministrato con amlodipina in pazienti ipertesi, è stata rilevata una riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni aggiuntive nella pressione arteriosa erano di entità simile a quelle osservate quando sildenafil veniva somministrato da solo a volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

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

## 5.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

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

Negli studi sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio, la somministrazione orale di sildenafil non ha causato eventi avversi pertinenti.

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

## 5.7 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.

Gli studi clinici con sildenafil hanno evidenziato episodi di capogiri e disturbi della visione. Pertanto, prima di guidare veicoli e usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli delle loro reazioni a Sildenafil compresse rivestite con film.

## 5.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Sildenafil compresse rivestite con film si basa su 67 studi clinici controllati con placebo dove 8691 pazienti hanno ricevuto il regime di dosaggio raccomandato. Gli eventi avversi segnalati più spesso negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil erano cefalea, rossore al viso, dispepsia, disturbi visivi, congestione nasale, capogiri e alterazioni della percezione cromatica.

Gli eventi avversi segnalati nella sorveglianza post-marketing sono stati raccolti coprendo un periodo stimato superiore a 9 anni. Poiché non tutti gli eventi avversi vengono segnalati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e inclusi nella banca dati sulla sicurezza, le frequenze di questi eventi non possono essere stabilite in modo affidabile.

#### Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca tutti gli eventi avversi clinicamente importanti osservati negli studi clinici con incidenza superiore a quella del placebo e suddivisi per sistemi e organi e per frequenza: molto comuni (1/10), comuni (da 1/100 a < 1/10), non comuni (da 1/1000 a < 1/100) e rari (da 1/10 000 a < 1/10000).

Inoltre, la frequenza degli eventi avversi clinicamente importanti segnalati dall'esperienza post-marketing è indicata come non nota.

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

**Tabella 1: eventi avversi clinicamente importanti con incidenza superiore al placebo segnalati negli studi clinici controllati ed eventi avversi clinicamente importanti segnalati durante la sorveglianza post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Evento avverso</b>
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
Rare	Reazioni di ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comuni	Cefalea
Comuni	Capogiri
Non comuni	Sonnolenza, ipoestesia
Rare	Accidente cerebrovascolare, sincope
Non note	Attacco ischemico transitorio, crisi epilettica, recidiva di crisi epilettica
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comuni	Disturbi visivi, alterazioni della percezione cromatica
Non comuni	Patologie congiuntivali, patologie oculari, disturbi della lacrimazione, altre patologie dell'occhio
Non note	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), occlusione vascolare retinica, difetti del campo visivo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comuni	Vertigini, tinnito
Rare	Sordità
<b>Patologie vascolari</b>	
Comuni	Rossore al viso
Rare	Ipertensione, ipotensione
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comuni	Palpitazioni, tachicardia
Rare	Infarto miocardico, fibrillazione atriale
Non note	Aritmia ventricolare, angina instabile, morte cardiaca improvvisa

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comuni	Congestione nasale
Rare	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comuni	Dispepsia
Non comuni	Vomito, nausea, xerostomia
<b>Patologie della cute, del sottocute e dei tessuti molli</b>	
Non comuni	Rash cutaneo
Non note	Sindrome di Steven Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Eventi avversi</b>
Non comuni	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comuni	Ematuria
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>	
Non comuni	Haemospermia, pene emorragia
Non note	Priapismo, erezione prolungata
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comuni	Dolore toracico, affaticamento
<b>Indagini</b>	
Non comuni	Frequenza cardiaca aumentata

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 5.9 Sovradosaggio

Studi condotti su volontari con dosi singole fino a 800 mg, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati alle dosi inferiori, ma con tassi di incidenza e gravità aumentati. Dosi di 200 mg non hanno determinato aumenti nell'efficacia, ma hanno incrementato l'incidenza degli eventi avversi (cefalea, rossore al viso, capogiri, dispepsia, congestione nasale, alterazione della vista).

Nei casi di sovradosaggio, vanno adottate le misure di supporto standard. Non è verosimile che la dialisi renale acceleri la clearance, dato che sildenafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nell'urina.

## 6 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 6.4 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04B E03.

Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. Nell'impostazione naturale, cioè in presenza di stimolazione sessuale, ripristina la funzione erettile grazie all'aumento del flusso ematico verso il pene.

Il meccanismo fisiologico responsabile per l'erezione del pene coinvolge il rilascio di monossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. Il monossido di azoto attiva quindi l'enzima guanilato ciclasi che aumenta i livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), producendo un rilassamento muscolare uniforme nel corpo cavernoso e consentendo l'afflusso del sangue.

Sildenafil è un inibitore potente e selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica nel corpo cavernoso, dove PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Sildenafil ha una sede d'azione periferica sull'erezione. Sildenafil non ha alcun effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso umano isolato, ma amplifica fortemente l'effetto rilassante di NO su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP è attivata, come nel caso della stimolazione sessuale, l'inibizione di PDE5 da parte di sildenafil aumenta i livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto, è necessaria la stimolazione sessuale affinché sildenafil possa produrre gli effetti farmacologici benefici previsti.

#### Effetti farmacodinamici

Studi in vitro hanno mostrato che sildenafil è selettivo per PDE5, che è coinvolto nel processo di erezione. Il suo effetto su PDE5 è più potente rispetto ad altre fosfodiesterasi note. Ha una selettività 10 volte superiore alla PDE6, che è coinvolta nella via di fototrasduzione nella retina. Alle dosi massime raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore alla PDE1 e oltre 700 volte superiore a PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, sildenafil ha una selettività per la PDE5 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Due studi clinici sono stati specificamente progettati per valutare la finestra temporale post-dosaggio in cui sildenafil potrebbe fornire un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. Uno studio con pletismografia peniena (RigiScan) su pazienti a digiuno ha indicato che il tempo mediano all'insorgenza nei soggetti trattati con sildenafil che ottenevano erezioni con rigidità del 60% (sufficienti per il rapporto sessuale) era di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti). Uno studio separato con RigiScan, ha mostrato che sildenafil era ancora capace di produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale 4-5 ore dopo la dose.

Sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie nella pressione arteriosa che, nella maggior parte dei casi, non causano effetti clinici. Le riduzioni massime medie nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina dopo il dosaggio orale con 100 mg di sildenafil erano di 8,4 mmHg. La corrispondente variazione nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni nella pressione arteriosa sono coerenti con gli effetti vasodilatatori di sildenafil, forse a causa dei livelli aumentati di cGMP nella muscolatura liscia vascolare. Dosi orali singole di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non hanno prodotto effetti clinicamente pertinenti sull'ECG.

Uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di 100 mg di sildenafil condotto su 14 pazienti con arteriopatia coronarica (CAD) grave (stenosi di almeno un'arteria coronarica >70%), ha mostrato diminuzioni nei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica media a riposo del 7% e del 6%, rispettivamente, in confronto al valore iniziale. La pressione arteriosa sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Sildenafil non ha mostrato alcun effetto sulla gittata cardiaca e non compromette il flusso ematico attraverso le arterie coronarie stenotiche.



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

In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell da 100 tinte, un'ora dopo la somministrazione di una dose da 100 mg, sono state rilevate differenze lievi e transitorie nella discriminazione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella discriminazione cromatica sia correlato all'inibizione della PDE6, che è coinvolta nella cascata di fototrasduzione della retina. Sildenafil non ha alcun effetto sull'acuità visiva né sulla sensibilità al contrasto. In uno studio controllato con placebo condotto su un numero esiguo di pazienti con degenerazione maculare senile precoce documentata (n=9), sildenafil (dose singola, 100 mg) ha dimostrato di non causare alterazioni significative nei test visivi effettuati (acuità visiva, griglia di Amsler, semaforo simulato per la discriminazione cromatica, perimetro di Humphrey e fotostress).

Una singola dose orale da 100 mg di sildenafil somministrata a volontari sani non ha prodotto effetti sulla mobilità né sulla morfologia degli spermatozoi (vedere paragrafo 4.6).

#### *Ulteriori informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici, sildenafil è stato somministrato a più di 8000 pazienti d'età compresa fra 19 e 87 anni. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati o sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti con chirurgia pelvica, post-radioterapia, con disfunzione renale o epatica grave e pazienti con certe condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

Negli studi a dose fissa, le percentuali di pazienti che segnalavano il miglioramento dell'erezione grazie al trattamento erano del 62% (25 mg), del 74% (50 mg) e dell'82% (100 mg) rispetto al 25% del placebo. Negli studi clinici controllati, il tasso di interruzione dovuto a sildenafil era basso e simile al placebo.

Attraverso tutti gli studi, la percentuale di pazienti che avevano segnalato un miglioramento sotto sildenafil era: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), resezione transuretrale della prostata o TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesione del 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 per il trattamento della disfunzione erettile con Sildenafil compresse in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

## **6.5 Proprietà farmacocinetiche**

## Assorbimento

Sildenafil viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono raggiunte entro 30-120 minuti (valore mediano 60 minuti) dal dosaggio orale a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo il dosaggio orale di sildenafil, AUC e C<sub>max</sub> aumentano in proporzione alla dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato (25-100 mg).

Quando sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento è ridotto con un ritardo medio nella T<sub>max</sub> di 60 minuti e una riduzione media nella C<sub>max</sub> del 29%.

## Distribuzione

Il volume di distribuzione (V<sub>d</sub>) medio allo stato stazionario per sildenafil è di 105 l, il che indica la distribuzione nei tessuti. Dopo una singola dose orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Dato che sildenafil (e il suo principale metabolita circolante, N-desmetile) è legato al 96% alle proteine plasmatiche, ciò determina una concentrazione plasmatica libera massima media per sildenafil di 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni farmacologiche totali.

In volontari sani che avevano ricevuto sildenafil (dose singola di 100 mg), meno dello 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'ejaculato 90 minuti dopo il dosaggio.

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

La clearance corporea totale di sildenafil è di 41 l/ora, con un'emivita della fase terminale risultante di 3-5 ore. Dopo la somministrazione orale o endovenosa, sildenafil viene escreto sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) e, in misura minore, nell'urina (circa il 13% della dose orale somministrata).

## Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

### Anziani

Volontari anziani sani (65 anni e oltre) hanno avuto una clearance ridotta per sildenafil, determinando concentrazioni plasmatiche di sildenafil e del metabolita N-desmetile attivo all'incirca del 90% più alte rispetto ai valori osservati in volontari più giovani sani (18-45 anni). Date le differenze d'età per quanto riguarda il legame alle proteine plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica di sildenafil libero era di circa il 40%.

### Insufficienza renale

In volontari con disfunzione renale lieve-moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min), la farmacocinetica di sildenafil non è stata alterata dopo l'assunzione di una singola dose orale da 50 mg. I valori medi di AUC e C<sub>max</sub> del metabolita N-desmetile sono aumentati del 126% e del 73%, rispettivamente, rispetto ai volontari di età

comparabile senza disfunzione renale. Tuttavia, data l'elevata variabilità inter-individuale, queste differenze non erano statisticamente significative. In volontari con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance di sildenafil era ridotta, determinando aumenti medi di AUC e C<sub>max</sub> del 100% e dell'88%, rispettivamente, in confronto ai volontari di età comparabile senza disfunzione renale. Inoltre, i valori di AUC e C<sub>max</sub> del metabolita N-desmetile erano significativamente aumentati del 79% e del 200%, rispettivamente.

#### Insufficienza epatica

In volontari con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B), la clearance di sildenafil era ridotta, determinando aumenti nei valori di AUC (84%) e C<sub>max</sub> (47%) rispetto ai volontari di età comparabile senza disfunzione epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa non è stata studiata.

### **6.6 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non hanno rivelato rischi particolari nell'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

## **7 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **7.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina  
Idrogenofosfato di calcio diidrato  
Croscamellosa sodica  
Ipromellosa  
Magnesio stearato

#### **Film di rivestimento:**

Ipromellosa 6 cP  
Biossido di titanio (E171)  
Triacetina  
Pigmento di alluminio con carminio d'indaco (E132)

### **7.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **7.3 Periodo di validità**

24 mesi

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Blister: PVC trasparente spesso (rivestito con 60 gsm di PVdC) e foglio di alluminio in astuccio di cartone.

Confezioni: 2, 4, 8, 12, 24 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto inutilizzato deve essere smaltito secondo le disposizioni locali.

#### **11.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Golden Gate Lodge, Crewe Hall,  
Crewe, Cheshire,  
CW1 6UL,  
United Kingdom

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

040677080 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

040677027 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

040677092 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

040677104 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

040677116 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

#### **13.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

#### **14.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**06/2014**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sildenafil Macleods 100 mg compresse rivestite con film

Sildenafil

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

Ogni compressa rivestita con film contiene sildenafil citrato equivalente a 100 mg di sildenafil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film, romboidali, colore blu, con impresso "CL 37" su un lato e lisce dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil compresse rivestite con film possa essere efficace.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

*Usa negli adulti*

La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere circa un'ora prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. La frequenza massima di dosaggio raccomandata è di una volta al giorno. Se Sildenafil compresse rivestite con film viene assunto ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazioni particolari

##### Pazienti anziani

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

##### Pazienti con compromissione renale

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

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

##### Pazienti con compromissione epatica

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

##### Popolazione pediatrica

Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nei soggetti inferiori a 18 anni d'età.

##### Uso in pazienti che assumono altri medicinali

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

Prima d'iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale nei pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, i pazienti devono essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

### 6.3 **Controindicazioni**

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

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/guanosina monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto (come il nitrito di amile) o con nitrati in qualsiasi forma.

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, compreso sildenafil, non devono essere usati negli uomini la cui attività sessuale è sconsigliabile (ad es. pazienti con malattie cardiovascolari gravi come ad esempio angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Sildenafil compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti con cecità unilaterale causata da una neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che l'episodio sia collegato o meno alla precedente esposizione a un inibitore di PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e l'impiego è pertanto controindicato in caso di: disfunzione epatica grave, ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg), anamnesi recente di ictus o infarto miocardico e malattie retiniche degenerative ereditarie documentate come la retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

#### 6.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di considerare il trattamento farmacologico, raccogliere l'anamnesi medica ed eseguire l'esame obiettivo per diagnosticare la disfunzione erettile e stabilire le possibili cause sottostanti.

##### Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile i medici devono valutare lo stato cardiovascolare dei pazienti. Sildenafil ha proprietà vasodilatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Prima di prescrivere sildenafil, i medici devono considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni sottostanti, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti con sensibilità aumentata ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica) o i pazienti affetti dalla rara sindrome dell'atrofia multisistemica che manifestano un controllo autonomo gravemente compromesso della pressione arteriosa.

Sildenafil compresse rivestite con film potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Nella fase post-marketing e in associazione temporale con l'uso di Sildenafil compresse rivestite con film, sono stati segnalati alcuni eventi cardiovascolari gravi tra cui 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, presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di Sildenafil compresse rivestite con film in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori.

##### Priapismo

Gli agenti per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come ad esempio angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti con patologie che possono predisporre al priapismo (come ad esempio anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil, sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. In caso di erezione che persista per oltre 4 ore, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni al tessuto del pene e perdita permanente della funzione erettile.

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

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

#### Effetti sulla vista

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

#### Uso concomitante con ritonavir

La cosomministrazione di sildenafil con ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato a pazienti in trattamento con alfa-bloccanti, dato che la cosomministrazione può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti (vedere paragrafo 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil. Per ridurre al minimo il rischio di sviluppo dell'ipotensione posturale, prima d'iniziare il trattamento con sildenafil i pazienti devono essere emodinamicamente stabili sotto terapia con alfa-bloccanti. Considerare inoltre l'avvio di sildenafil alla dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare in presenza dei sintomi di ipotensione posturale.

#### Effetto sul sanguinamento

Studi condotti con piastrine umane indicano che 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. Per questa ragione, sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.



## Donne

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

## 6.5 **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali sul sildenafil

#### *Studi in vitro*

Sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Per questa ragione, Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance di sildenafil e gli induttori di questi isoenzimi possono aumentare la clearance di sildenafil.

#### *Studi in vivo*

L'analisi farmacocinetica di popolazione eseguita sui dati degli studi clinici indica una riduzione nella clearance di sildenafil quando cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento nell'incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene cosomministrato con gli inibitori di CYP3A4, si deve prendere in considerazione una dose iniziale di 25 mg.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV ritonavir, che è anche un potentissimo inibitore di P450, assieme a sildenafil (dose singola 100 mg) ha prodotto un aumento del 300% (4 volte) nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 1000% (11 volte) nella AUC plasmatica di sildenafil. A 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil erano ancora di circa 200 ng/ml, rispetto a circa 5 ng/ml quando sildenafil era somministrato da solo. Questo dato è coerente con gli effetti marcati che ritonavir esplica su un'ampia gamma di substrati di P450. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la cosomministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e, in ogni caso, la dose massima di sildenafil non deve superare 25 mg nell'arco di 48 ore.

Allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno), la somministrazione dell'inibitore della proteasi di HIV saquinavir, un inibitore di CYP3A4, assieme a sildenafil (100 mg dose singola) ha prodotto un aumento del 140% nella  $C_{max}$  di sildenafil e un aumento del 210% nella AUC di sildenafil. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). È prevedibile che i più potenti tra gli inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, producano effetti maggiori.

Allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), quando una singola dose da 100 mg di sildenafil è stata somministrata insieme all'eritromicina, un inibitore specifico di CYP3A4, è stato rilevato un incremento del 182% nell'esposizione sistemica (AUC) a sildenafil. In volontari sani maschi normali, non è emersa alcuna evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) in termini di AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , costante della velocità di eliminazione o conseguente emivita di sildenafil o del suo metabolita circolante principale. La cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e inibitore aspecifico di CYP3A4, ha causato un aumento del 56% nelle concentrazioni plasmatiche di sildenafil quando cosomministrata con sildenafil (50 mg) a volontari sani.

Il succo di pompelmo è un debole inibitore del metabolismo di CYP3A4 nella parete intestinale e può determinare modesti aumenti nei livelli plasmatici di sildenafil.

Singole dosi di un antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non influenzano la biodisponibilità di sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione per tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito al trattamento concomitante con gli inibitori di CYP2C9 (ad es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), inibitori di CYP2D6 (ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, antidepressivi triciclici), tiazide e diuretici correlati, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, calcio-antagonisti, antagonisti dei beta-adrenorecettori o induttori del metabolismo di CYP450 (come rifampicina e barbiturici). In uno studio condotto su volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse del CYP2C19) allo steady state (125 mg due volte al giorno) e di sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha prodotto una diminuzione del 62,6% e del 55,4% dell'AUC e della C<sub>max</sub> di sildenafil rispettivamente. Pertanto, la somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, può causare diminuzioni più ampie delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che agisce come attivatore di canali del potassio e come nitrato. A causa della componente nitrato, la sua interazione con sildenafil può essere pericolosa.

### Effetti del sildenafil su altri medicinali

#### *Studi In vitro*

Sildenafil è un debole inibitore delle isoforme del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC<sub>50</sub> >150 µM). Considerate le concentrazioni plasmatiche di picco di sildenafil pari a circa 1 µM dopo le dosi raccomandate, è improbabile che Sildenafil compresse rivestite con film alteri la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

Non esistono dati sull'interazione di sildenafil con gli inibitori aspecifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo.

#### *Studi In vivo*

Coerentemente con gli effetti accertati sulla via del monossido di azoto/cGMP (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha mostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Per questa ragione è controindicata la cosomministrazione con i donatori di monossido di azoto o con nitrati in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti sotto terapia alfabloccante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti predisposti. Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive al dosaggio di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre studi di interazione farmacologica specifici, l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg), sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con iperplasia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosina. In queste popolazioni di studio, sono state osservate riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione supina di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, assieme a riduzioni aggiuntive medie nella pressione arteriosa in posizione eretta di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, rispettivamente. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti stabilizzati sotto terapia con doxazosina, si sono avute rare segnalazioni di pazienti che sperimentavano ipotensione posturale sintomatica. Queste segnalazioni hanno incluso capogiri e leggero intontimento, ma non casi di sincope.

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

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'aumento nel tempo di sanguinamento determinato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcol in volontari sani con livelli alcolemici massimi medi pari a 80 mg/dl.

Il raggruppamento delle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha mostrato alcuna differenza nel profilo degli effetti indesiderati tra i pazienti che avevano assunto sildenafil rispetto al trattamento con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, medicinali antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. In uno studio di interazione specifico, dove sildenafil (100 mg) è stato cosomministrato con amlodipina in pazienti ipertesi, è stata rilevata una riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni aggiuntive nella pressione arteriosa erano di entità simile a quelle osservate quando sildenafil veniva somministrato da solo a volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

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

## 6.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Sildenafil compresse rivestite con film non è indicato nelle donne.

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

Negli studi sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio, la somministrazione orale di sildenafil non ha causato eventi avversi pertinenti.

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

## 6.7 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.

Gli studi clinici con sildenafil hanno evidenziato episodi di capogiri e disturbi della visione. Pertanto, prima di guidare veicoli e usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli delle loro reazioni a Sildenafil compresse rivestite con film.

## 6.8 Effetti indesiderati

### Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Sildenafil compresse rivestite con film si basa su 67 studi clinici controllati con placebo dove 8691 pazienti hanno ricevuto il regime di dosaggio raccomandato. Gli eventi avversi segnalati più spesso negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil erano cefalea, rossore al viso, dispepsia, disturbi visivi, congestione nasale, capogiri e alterazioni della percezione cromatica.

Gli eventi avversi segnalati nella sorveglianza post-marketing sono stati raccolti coprendo un periodo stimato superiore a 9 anni. Poiché non tutti gli eventi avversi vengono segnalati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e inclusi nella banca dati sulla sicurezza, le frequenze di questi eventi non possono essere stabilite in modo affidabile.

#### Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

La seguente tabella elenca tutti gli eventi avversi clinicamente importanti osservati negli studi clinici con incidenza superiore a quella del placebo e suddivisi per sistemi e organi e per frequenza: molto comuni (1/10), comuni (da 1/100 a < 1/10), non comuni (da 1/1000 a < 1/100) e rari (da 1/10 000 a < 1/1000).

Inoltre, la frequenza degli eventi avversi clinicamente importanti segnalati dall'esperienza post-marketing è indicata come non nota.

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

**Tabella 1: eventi avversi clinicamente importanti con incidenza superiore al placebo segnalati negli studi clinici controllati ed eventi avversi clinicamente importanti segnalati durante la sorveglianza post-marketing**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Evento avverso</b>
<b>Patologie del sistema immunitario</b>	
Rare	Reazioni di ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comuni	Cefalea
Comuni	Capogiri
Non comuni	Sonnolenza, ipoestesia
Rare	Accidente cerebrovascolare, sincope
Non note	Attacco ischemico transitorio, crisi epilettica, recidiva di crisi epilettica
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comuni	Disturbi visivi, alterazioni della percezione cromatica
Non comuni	Patologie congiuntivali, patologie oculari, disturbi della lacrimazione, altre patologie dell'occhio
Non note	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION), occlusione vascolare retinica, difetti del campo visivo
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comuni	Vertigini, tinnito
Rare	Sordità
<b>Patologie vascolari</b>	
Comuni	Rossore al viso
Rare	Ipertensione, ipotensione

<b>Patologie cardiache</b>	
Non comuni	Palpitazioni, tachicardia
Rare	Infarto miocardico, fibrillazione atriale
Non note	Aritmia ventricolare, angina instabile, morte cardiaca improvvisa
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comuni	Congestione nasale
Rare	Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comuni	Dispepsia
Non comuni	Vomito, nausea, xerostomia
<b>Patologie della cute, del sottocute e dei tessuti molli</b>	
Non comuni	Rash cutaneo
Non note	Sindrome di Steven Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Eventi avversi</b>
Non comuni	Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comuni	Ematuria
<b>Patologie del sistema riproduttivo e della mammella</b>	
Non comuni	Haemospermia, pene emorragia
Non note	Priapismo, erezione prolungata
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comuni	Dolore toracico, affaticamento
<b>Indagini</b>	
Non comuni	Frequenza cardiaca aumentata

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 6.9 Sovradosaggio

Studi condotti su volontari con dosi singole fino a 800 mg, hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati alle dosi inferiori, ma con tassi di incidenza e gravità aumentati. Dosi di 200 mg non hanno determinato aumenti nell'efficacia, ma hanno incrementato l'incidenza degli eventi avversi (cefalea, rossore al viso, capogiri, dispepsia, congestione nasale, alterazione della vista).

Nei casi di sovradosaggio, vanno adottate le misure di supporto standard. Non è verosimile che la dialisi renale acceleri la clearance, dato che sildenafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nell'urina.

## 7 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 7.4 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04B E03.

#### Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. Nell'impostazione naturale, cioè in presenza di stimolazione sessuale, ripristina la funzione erettile grazie all'aumento del flusso ematico verso il pene.

Il meccanismo fisiologico responsabile per l'erezione del pene coinvolge il rilascio di monossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. Il monossido di azoto attiva quindi l'enzima guanilato ciclasi che aumenta i livelli di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), producendo un rilassamento muscolare uniforme nel corpo cavernoso e consentendo l'afflusso del sangue.

Sildenafil è un inibitore potente e selettivo delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica nel corpo cavernoso, dove PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Sildenafil ha una sede d'azione periferica sull'erezione. Sildenafil non ha alcun effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso umano isolato, ma amplifica fortemente l'effetto rilassante di NO su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP è attivata, come nel caso della stimolazione sessuale, l'inibizione di PDE5 da parte di sildenafil aumenta i livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto, è necessaria la stimolazione sessuale affinché sildenafil possa produrre gli effetti farmacologici benefici previsti.

#### Effetti farmacodinamici

Studi in vitro hanno mostrato che sildenafil è selettivo per PDE5, che è coinvolto nel processo di erezione. Il suo effetto su PDE5 è più potente rispetto ad altre fosfodiesterasi note. Ha una selettività 10 volte superiore alla PDE6, che è coinvolta nella via di fototrasduzione nella retina. Alle dosi massime raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore alla PDE1 e oltre 700 volte superiore a PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, sildenafil ha una selettività per la PDE5 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Due studi clinici sono stati specificamente progettati per valutare la finestra temporale post-dosaggio in cui sildenafil potrebbe fornire un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. Uno studio con pletismografia peniena (RigiScan) su pazienti a digiuno ha indicato che il tempo mediano all'insorgenza nei soggetti trattati con sildenafil che ottenevano erezioni con rigidità del 60% (sufficienti per il rapporto sessuale) era di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti). Uno studio separato con RigiScan, ha mostrato che sildenafil era ancora capace di produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale 4-5 ore dopo la dose.

Sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie nella pressione arteriosa che, nella maggior parte dei casi, non causano effetti clinici. Le riduzioni massime medie nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina dopo il dosaggio orale con 100 mg di sildenafil erano di 8,4 mmHg. La corrispondente variazione nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni nella pressione arteriosa sono coerenti con gli effetti vasodilatatori di sildenafil, forse a causa dei livelli aumentati di cGMP nella muscolatura liscia vascolare. Dosi orali singole di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non hanno prodotto effetti clinicamente pertinenti sull'ECG.

Uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di 100 mg di sildenafil condotto su 14 pazienti con arteriopatia coronarica (CAD) grave (stenosi di almeno un'arteria coronarica >70%), ha mostrato diminuzioni nei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica media a riposo del 7% e del 6%, rispettivamente, in confronto al valore iniziale. La pressione arteriosa sistolica polmonare media si è ridotta del 9%. Sildenafil non ha mostrato alcun effetto sulla gittata cardiaca e non compromette il flusso ematico attraverso le arterie coronarie stenotiche.

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

In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell da 100 tinte, un'ora dopo la somministrazione di una dose da 100 mg, sono state rilevate differenze lievi e transitorie nella discriminazione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella discriminazione cromatica sia correlato all'inibizione della PDE6, che è coinvolta nella cascata di fototrasduzione della retina. Sildenafil non ha alcun effetto sull'acuità visiva né sulla sensibilità al contrasto. In uno studio controllato con placebo condotto su un numero esiguo di pazienti con degenerazione maculare senile precoce documentata (n=9), sildenafil (dose singola, 100 mg) ha dimostrato di non causare alterazioni significative nei test visivi effettuati (acuità visiva, griglia di Amsler, semaforo simulato per la discriminazione cromatica, perimetro di Humphrey e fotostress).

Una singola dose orale da 100 mg di sildenafil somministrata a volontari sani non ha prodotto effetti sulla mobilità né sulla morfologia degli spermatozoi (vedere paragrafo 4.6).

#### *Ulteriori informazioni sugli studi clinici*

Negli studi clinici, sildenafil è stato somministrato a più di 8000 pazienti d'età compresa fra 19 e 87 anni. Erano rappresentati i seguenti gruppi di pazienti: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesione del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi non erano ben rappresentati o sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti con chirurgia pelvica, post-radioterapia, con disfunzione renale o epatica grave e pazienti con certe condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

Negli studi a dose fissa, le percentuali di pazienti che segnalavano il miglioramento dell'erezione grazie al trattamento erano del 62% (25 mg), del 74% (50 mg) e dell'82% (100 mg) rispetto al 25% del placebo. Negli studi clinici controllati, il tasso di interruzione dovuto a sildenafil era basso e simile al placebo.

Attraverso tutti gli studi, la percentuale di pazienti che avevano segnalato un miglioramento sotto sildenafil era: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), resezione transuretrale della prostata o TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesione del 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 per il trattamento della disfunzione erettile con Sildenafil compresse in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

## 7.5 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Sildenafil viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate sono raggiunte entro 30-120 minuti (valore mediano 60 minuti) dal dosaggio orale a digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo il dosaggio orale di sildenafil, AUC e Cmax aumentano in proporzione alla dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato (25-100 mg).

Quando sildenafil viene assunto con il cibo, il tasso di assorbimento è ridotto con un ritardo medio nella Tmax di 60 minuti e una riduzione media nella Cmax del 29%.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione (Vd) medio allo stato stazionario per sildenafil è di 105 l, il che indica la distribuzione nei tessuti. Dopo una singola dose orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Dato che sildenafil (e il suo principale metabolita circolante, N-desmetile) è legato al 96% alle proteine plasmatiche, ciò determina una concentrazione plasmatica libera massima media per sildenafil di 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni farmacologiche totali.

In volontari sani che avevano ricevuto sildenafil (dose singola di 100 mg), meno dello 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata era presente nell'ejaculato 90 minuti dopo il dosaggio.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

La clearance corporea totale di sildenafil è di 41 l/ora, con un'emivita della fase terminale risultante di 3-5 ore. Dopo la somministrazione orale o endovenosa, sildenafil viene escreto sotto forma di metaboliti principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) e, in misura minore, nell'urina (circa il 13% della dose orale somministrata).

### Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

#### Anziani

Volontari anziani sani (65 anni e oltre) hanno avuto una clearance ridotta per sildenafil, determinando concentrazioni plasmatiche di sildenafil e del metabolita N-desmetile attivo all'incirca del 90% più alte rispetto ai valori osservati in volontari più giovani sani (18-45 anni). Date le differenze d'età per quanto riguarda il legame alle proteine



plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica di sildenafil libero era di circa il 40%.

#### Insufficienza renale

In volontari con disfunzione renale lieve-moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min), la farmacocinetica di sildenafil non è stata alterata dopo l'assunzione di una singola dose orale da 50 mg. I valori medi di AUC e  $C_{max}$  del metabolita N-desmetile sono aumentati del 126% e del 73%, rispettivamente, rispetto ai volontari di età comparabile senza disfunzione renale. Tuttavia, data l'elevata variabilità inter-individuale, queste differenze non erano statisticamente significative. In volontari con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la clearance di sildenafil era ridotta, determinando aumenti medi di AUC e  $C_{max}$  del 100% e dell'88%, rispettivamente, in confronto ai volontari di età comparabile senza disfunzione renale. Inoltre, i valori di AUC e  $C_{max}$  del metabolita N-desmetile erano significativamente aumentati del 79% e del 200%, rispettivamente.

#### Insufficienza epatica

In volontari con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B), la clearance di sildenafil era ridotta, determinando aumenti nei valori di AUC (84%) e  $C_{max}$  (47%) rispetto ai volontari di età comparabile senza disfunzione epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa non è stata studiata.

## **7.6 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non hanno rivelato rischi particolari nell'uomo sulla base di studi convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

## **8 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **8.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina  
Idrogenofosfato di calcio diidrato  
Croscamellosa sodica  
Ipromellosa  
Magnesio stearato

#### **Film di rivestimento:**

Ipromellosa 6 cP  
Biossido di titanio (E171)  
Triacetina  
Pigmento di alluminio con carminio d'indaco (E132)

### **8.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **8.3 Periodo di validità**

24 mesi

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.7 Natura e contenuto del contenitore**

Blister: PVC trasparente spesso (rivestito con 60 gsm di PVdC) e foglio di alluminio in astuccio di cartone.

Confezioni: 2, 4, 8, 12, 24 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.8 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il prodotto inutilizzato deve essere smaltito secondo le disposizioni locali.

#### **15.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Macleods Pharma UK Limited  
Golden Gate Lodge, Crewe Hall,  
Crewe, Cheshire,  
CW1 6UL,  
United Kingdom

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

040677128 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040677039 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040677130 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040677142 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040677155 - "100 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

#### **17.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 2013

#### **18.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**06/2014**