ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIAGRA 25 mg compresse rivestite con film

VIAGRA 50 mg compresse rivestite con film

VIAGRA 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

VIAGRA 25 mg compresse
Ogni compressa contiene 0,834 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

VIAGRA 50 mg compresse
Ogni compressa contiene 1,667 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

VIAGRA 100 mg compresse
Ogni compressa contiene 3,334 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

VIAGRA 25 mg compresse
Compresse rivestite con film di colore blu, a forma di diamante arrotondato, con impresso "PFIZER" da un lato e "VGR 25" dall'altro.

VIAGRA 50 mg compresse
Compresse rivestite con film di colore blu, a forma di diamante arrotondato, con impresso "PFIZER" da un lato e "VGR 50" dall'altro.

VIAGRA 100 mg compresse
Compresse rivestite con film di colore blu, a forma di diamante arrotondato, con impresso "PFIZER" da un lato e "VGR 50" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

È necessaria la stimolazione sessuale affinché VIAGRA possa essere efficace.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazioni particolari

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

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

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

Compromissione epatica
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 a 50 mg e fino a 100 mg in base alla necessità.

Popolazione pediatrica
VIAGRA non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

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) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo 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 ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

VIAGRA è controindicato in pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste una percentuale di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono esaminare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Sildenafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (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 di base, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili agli effetti vasodilatatori includono i pazienti con ostruzione della gittata sistolica (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli affetti da atrofia multisistemica, una sindrome rara che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomico della pressione.

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

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

Priapismo

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di sildenafil con altri inibitori della PDE5, 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 VIAGRA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con alfa-bloccanti in quanto la somministrazione concomitante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil. Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti devono essere stabilizzati da un punto di vista emodinamico con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio 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

Gli studi 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 patologie emorragiche o con ulcera peptica attiva. Pertanto, sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Il film di rivestimento delle compresse contiene lattosio. VIAGRA non deve essere somministrato agli uomini con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza da Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio.

Donne

Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Studi in vivo
L'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione negli studi clinici indica una riduzione della clearance di sildenafil quando somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento di incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg.

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

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

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

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

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

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica di sildenafil in seguito al trattamento concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (es. inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antidepressivi triciclici), i diuretici tiazidici e simili, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (es. rifampicina e barbiturici). In uno studio condotto su volontari sani maschi, la co-somministrazione dell'antagonista dell'endotelina bosentan (un induttore del CYP3A4 [moderato], del CYP2C9 e forse del CYP2C19) allo steady state (125 mg due volte al giorno) e di sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha prodotto una diminuzione del 62,6% e del 55,4% dell'AUC e della C_{max} 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Effetti di sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro
Sildenafil è un debole inibitore degli isoenzimi del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC_{50} > 150 μM). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 μM, è improbabile che VIAGRA possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

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

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

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

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

Non sono state osservate interazioni significative quando sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme a tolbutamide (250 mg) o a warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. Nel corso di uno studio specifico di interazione, in cui sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme all'amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva sulla pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di VIAGRA nelle donne non è indicato.

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

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

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

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

VIAGRA può avere una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di VIAGRA è basato su 9570 pazienti trattati al regime posologico raccomandato in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito negli studi clinici sono state cefalea, vampate, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse provenienti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte da un periodo stimato > 10 anni. Poiché non tutte le reazioni avverse vengono segnalate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed incluse nel database di farmacovigilanza, le frequenze di queste reazioni non possono essere stabilite in modo affidabile.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse clinicamente importanti, che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza superiore a quella del placebo e sono suddivise attraverso una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a <1/10), non comune (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1.000).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune** *(≥ 1/10)*	**Comune** *(≥ 1/100, <1/10)*	**Non comune** *(≥ 1/1.000, <1/100)*	**Raro** *(≥ 1/10.000, <1/1.000)*
Infezioni ed infestazioni			Rinite	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza, ipoestesia	Accidenti cerebrovascolari, attacco ischemico transitorio, convulsioni*, convulsioni ricorrenti*, sincope
Patologie dell'occhio		Alterata percezione dei colori**, Disturbi visivi, visione offuscata	Disturbi della lacrimazione***, dolore agli occhi, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare,aumentata percezione della luce, congiuntivite	Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION)*, occlusione vascolare della retina*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, patologia retinica, glaucoma, difetti del campo visivo, diplopia, acuità visiva ridotta, miopia, astenopia, mosche volanti, patologia dell'iride, midriasi, visione con alone, edema oculare, gonfiore agli occhi, patologie dell'occhio, iperemia congiuntivale, irritazione oculare, sensibilità oculare anormale, edema delle palpebre, alterazione del colore della sclera
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni	Morte cardiaca improvvisa*, infarto del miocardio, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile
Patologie vascolari		Vampate, vampate di calore	Ipertensione, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Epistassi, congestione sinusale	Tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali		Nausea, dispepsia	Malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca	Ipoestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash cutaneo	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, epidermolisi necrotica tossica (TEN)*

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune *(≥ 1/10)*	Comune *(≥ 1/100, <1/10)*	Non comune *(≥ 1/1.000, <1/100)*	Raro *(≥ 1/10.000, <1/1.000)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore agli arti	
Patologie renali e urinarie			Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia del pene, priapismo*, ematospermia, erezioni prolungate
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore al torace, affaticamento, sensazione di calore	Irritabilità
Esami diagnostici			Aumento della frequenza cardiaca	

*Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.
Distorsioni della visione dei colori: Cloropsia, Cromatopsia, Cianopsia, Eritropsia e Xantopsia*Patologie della lacrimazione: Occhio secco, disturbi della lacrimazione e aumento della lacrimazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 800 mg, le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate con dosi più basse, ma la percentuale di incidenza e la gravità degli eventi è aumentata. La somministrazione di dosi da 200 mg non ha determinato un aumento di efficacia, ma l'incidenza delle reazioni avverse (mal di testa, vampate di calore, capogiro, dispepsia, congestione nasale, disturbi della vista) è aumentata.
In caso di sovradosaggio devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto.
L'emodialisi non accelera la clearance renale perché il sildenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici; farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC G04B E03.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Meccanismo d'azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori informazioni sugli studi clinici
Negli studi clinici sildenafil è stato somministrato ad oltre 8000 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. I seguenti gruppi di pazienti sono stati inclusi: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesioni del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con specifiche condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

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

In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento durante il trattamento con sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si è mantenuta negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento della disfunzione erettile con VIAGRA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Distribuzione

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

Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'eiaculato ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Parte interna:
cellulosa microcristallina
calcio idrogeno fosfato (anidro)
sodio croscaramelloso
magnesio stearato

Ricopertura:
ipromellosa
titanio biossido (E171)
lattosio monoidrato
triacetina
lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

VIAGRA 25 mg compresse rivestite con filmBlister PVC/Alluminio in confezioni da 2, 4, 8 o 12 compresse.
VIAGRA 50 mg compresse rivestite con film
Astuccio contenente blister PVC/Alluminio o confezionamento secondario di cartone termosaldato in confezioni da 2, 4, 8, 12 o 24 compresse.

VIAGRA 100 mg compresse rivestite con film
Blister PVC/Alluminio in confezioni da 2, 4, 8, 12 o 24 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

VIAGRA 25 mg compresse rivestite con film
EU/1/98/077/002-004
EU/1/98/077/013

VIAGRA 50 mg compresse rivestite con film
EU/1/98/077/006-008
EU/1/98/077/014
EU/1/98/077/016-019
EU/1/98/077/024

VIAGRA 100 mg compresse rivestite con film
EU/1/98/077/010-012
EU/1/98/077/015
EU/1/98/077/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 settembre 1998
Data del rinnovo più recente: 14 settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIAGRA 50 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene sildenafil citrato, pari a 50 mg di sildenafil.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse di colore blu, a forma di diamante arrotondato, con impresso "V50" da un lato e lisce dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

È necessaria la stimolazione sessuale affinché VIAGRA possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti
Viagra deve essere assunto al bisogno circa un'ora prima dell'attività sessuale. La dose raccomandata è 50 mg da assumere a stomaco vuoto, poiché l'assunzione concomitante di cibo rallenta l'assorbimento e ritarda l'effetto della compressa orodispersibile (vedere paragrafo 5.2).
In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. Per i pazienti che necessitano di un aumento della dose a 100 mg, devono essere somministrate due compresse orodispersibili da 50 mg in sequenza. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Se è richiesta una dose da 25 mg, si deve raccomandare l'uso delle compresse rivestite con film da 25 mg.

Popolazioni particolari

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 a 50 mg e fino a 100 mg, in base alla necessità.

Popolazione pediatrica:
VIAGRA non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

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) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo 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.

La compressa orodispersibile deve essere posta in bocca, sulla lingua, e lasciata sciogliere prima di ingerirla con o senz'acqua. La compressa deve essere assunta immediatamente dopo la rimozione dal blister. Per i pazienti che necessitano di una seconda compressa orodispersibile da 50 mg per arrivare a una dose di 100 mg, la seconda compressa deve essere assunta dopo che la prima si è completamente sciolta in bocca.

Quando le compresse orodispersibili vengono assunte con un pasto ad alto contenuto di grassi e non a digiuno, si ha un ritardo significativo nell'assorbimento (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda di assumere le compresse orodispersibili a stomaco vuoto. Le compresse orodispersibili possono essere assunte con o senz'acqua.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

VIAGRA è controindicato in pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza d'uso di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e pertanto l'uso del prodotto è controindicato in questi pazienti: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sanguigna < 90/50 mmHg), storia recente di ictus o infarto del miocardio e patologie ereditarie degenerative accertate della retina, come retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta patologie genetiche delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Fattori di rischio cardiovascolare

Poiché esiste una percentuale di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono esaminare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Sildenafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (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 di base, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili agli effetti vasodilatatori includono i pazienti con ostruzione della gittata sistolica (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli affetti da atrofia multisistemica, una sindrome rara che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomico della pressione.

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

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

Priapismo

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

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

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

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di sildenafil con altri inibitori della PDE5, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 VIAGRA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con alfa-bloccanti in quanto la somministrazione concomitante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili (vedere paragrafo 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil. Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti devono essere stabilizzati da un punto di vista emodinamico con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio 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

Gli studi 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 patologie emorragiche o con ulcera peptica attiva. Pertanto, sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Donne

Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 eseguita sulla popolazione negli studi clinici indica una riduzione della clearance di sildenafil quando somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento di incidenza degli eventi avversi, quando sildenafil viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

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

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

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

<u>Effetti di sildenafil su altri medicinali</u>

Studi in vitro
Sildenafil è un debole inibitore degli isoenzimi del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC_{50} > 150 μM). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 μM, è improbabile che VIAGRA possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Non sono state osservate interazioni significative quando sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme a tolbutamide (250 mg) o a warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (150 mg).

Sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl.

L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. Nel corso di uno studio specifico di interazione, in cui sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme all'amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva sulla pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg.

Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di VIAGRA nelle donne non è indicato.

Non esistono studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza o durante l'allattamento.
Negli studi sulla riproduzione condotti sui ratti e conigli in seguito alla somministrazione orale di sildenafil non sono stati riscontrati eventi avversi rilevanti.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

VIAGRA può avere una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di VIAGRA è basato su 9570 pazienti trattati al regime posologico raccomandato in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate in pazienti in trattamento con sildenafil nell'ambito negli studi clinici sono state cefalea, vampate, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse provenienti dalla sorveglianza post-marketing sono state raccolte da un periodo stimato > 10 anni. Poiché non tutte le reazioni avverse vengono segnalate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed incluse nel database di farmacovigilanza, le frequenze di queste reazioni non possono essere stabilite in modo affidabile.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse clinicamente importanti, che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza superiore a quella del placebo e sono suddivise attraverso una classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a <1/10), non comune (≥1/1.000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1.000).

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

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

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune** *(≥ 1/10)*	**Comune** *(≥ 1/100, <1/10)*	**Non comune** *(≥ 1/1.000, <1/100)*	**Raro** *(≥ 1/10.000, <1/1.000)*
Infezioni ed infestazioni			Rinite	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza, ipoestesia	Accidenti cerebrovascolari, attacco ischemico transitorio, convulsioni*, convulsioni ricorrenti*, sincope

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune** *(≥ 1/10)*	**Comune** *(≥ 1/100, <1/10)*	**Non comune** *(≥ 1/1.000, <1/100)*	**Raro** *(≥ 1/10.000, <1/1.000)*
Patologie dell'occhio		Alterata percezione dei colori**, disturbi visivi, visione offuscata	Disturbi della lacrimazione***,dolore agli occhi, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare, aumentata percezione della luce, congiuntivite	Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION)*, occlusione vascolare della retina*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, patologia retinica, glaucoma, difetti del campo visivo, diplopia, acuità visiva ridotta, miopia, astenopia, mosche volanti, patologia dell'iride, midriasi, visione con alone, edema oculare, gonfiore agli occhi, patologie dell'occhio, iperemia congiuntivale, irritazione oculare, sensibilità oculare anormale, edema delle palpebre, alterazione del colore della sclera
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini, tinnito	Sordità
Patologie cardiache			Tachicardia, palpitazioni	Morte cardiaca improvvisa*, infarto del miocardio, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile
Patologie vascolari		Vampate, vampate di calore	Ipertensione, ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale	Epistassi, congestione sinusale	Tensione della gola, edema nasale, secchezza nasale
Patologie gastrointestinali		Nausea, dispepsia	Malattia da reflusso gastroesofageo, vomito, dolore addominale superiore, secchezza della bocca	Ipoestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash cutaneo	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, epidermolisi necrotica tossica (TEN)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Mialgia, dolore agli arti	
Patologie renali e urinarie			Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Emorragia del pene, priapismo*,ematospermia, erezioni prolungate

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

*Riportato solo durante la sorveglianza post-marketing.
**Distorsioni della visione dei colori: Cloropsia, acromatopsia, Cianopsia, Eritropsia e Xantopsia
***Patologie della lacrimazione: Occhio secco, disturbi della lacrimazione e aumento della lacrimazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici; farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC G04B E03.

Meccanismo d'azione

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori informazioni sugli studi clinici
Negli studi clinici sildenafil è stato somministrato ad oltre 8000 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. I seguenti gruppi di pazienti sono stati inclusi: anziani (19,9%), pazienti con ipertensione (30,9%), diabete mellito (20,3%), cardiopatia ischemica (5,8%), iperlipidemia (19,8%), lesioni del midollo spinale (0,6%), depressione (5,2%), resezione transuretrale della prostata (3,7%), prostatectomia radicale (3,3%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con specifiche condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

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

In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento durante il trattamento con sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si è mantenuta negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi per il trattamento della disfunzione erettile con VIAGRA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Quando le compresse rivestite con film vengono assunte insieme ai pasti, la velocità di assorbimento di sildenafil si riduce con un ritardo medio nel t_{max} di 60 minuti ed una riduzione media della C_{max} del 29%.

In uno studio clinico condotto su 36 maschi sani di 45 anni o di età superiore, le compresse orodispersibili da 50 mg assunte senz'acqua si sono dimostrate bioequivalenti alle compresse rivestite con film da 50 mg. Nello stesso studio, la AUC è rimasta invariata, ma la C_{max} media è risultata inferiore del 14% quando le compresse orodispersibili da 50 mg venivano somministrate con acqua rispetto alle compresse rivestite con film da 50 mg.

Quando le compresse orodispersibili vengono assunte con un pasto ad alto contenuto di grassi, il tasso di assorbimento di sildenafil si riduce, con un ritardo del valore mediano del T_{max} di circa 3,4 ore e una

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

riduzione della C_{max} e dell'AUC media rispettivamente di circa 59% e 12%, rispetto alla somministrazione delle compresse orodispersibili a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

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

Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'eiaculato ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale idrofoba
Sodio croscaramelloso
Magnesio stearato
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)
Sucralosio
Mannitolo
Crospovidone
Polivinilacetato
Povidone

Aromi contenenti:
Maltodestrine
Destrine

Aromi naturali contenenti:
Maltodestrine
Glicerolo (E422)
Glicole propilenico (E1520)

Aromi al limone contenenti:
Maltodestrine
Alfa-tocoferolo (E307)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio in confezioni da 2, 4, 8 o 12 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/98/077/020-23

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 settembre 1998
Data del rinnovo più recente: 14 settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi aggiornamento concordato nel RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 15/11/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco