

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sildenafil Accord 25 mg /50 mg/100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Per 25 mg:

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

Eccipiente(i) con effetto noto: 0,3 mg di lattosio monoidrato

Per 50 mg:

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

Eccipiente(i) con effetto noto: 0,6 mg di lattosio monoidrato

Per 100 mg:

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

Eccipiente(i) con effetto noto: 1,2 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

25 mg: Compresse rivestite con film e di colore blu, a forma di mandorla, biconvesse, con impresso '25' su di un lato e lisce sull'altro.

50 mg: Compresse rivestite con film e di colore blu, a forma di mandorla, biconvesse, con impresso '50' su di un lato e lisce sull'altro.

100 mg: Compresse rivestite con film e di colore blu, a forma di mandorla, biconvesse, con impresso '100' su di un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli uomini con disfunzione erettile, ovvero dell'incapacità a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per un'attività sessuale soddisfacente.

È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil Accord possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti:

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

Uso negli anziani:

Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non sono necessari aggiustamenti del dosaggio.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale:

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

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

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

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

Uso nei bambini e negli adolescenti:

L'uso di Sildenafil Accord non è indicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Uso in pazienti in trattamento con altri medicinali:

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

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

Sildenafil è disponibile anche come compresse da 25 mg.

Modo di somministrazione

Per uso orale

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Sildenafil Accord (vedere paragrafo 6.1).

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

La co-somministrazione di inibitori di PDE5, incluso sildenafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata poiché potrebbe potenzialmente portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere utilizzati negli uomini per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (ad es. pazienti con gravi

disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca).

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

La sicurezza dell'uso di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e pertanto il suo utilizzo è controindicato: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione sanguigna <90/50 mmHg), storia recente di ictus o infarto del miocardio o disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, devono essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo per 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 il sildenafil, i medici devono considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze avverse nei pazienti che presentano determinate condizioni di base, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione dell'eiezione ventricolare sinistra (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 autonomo della pressione sanguigna.

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

Nella fase post-marketing, in associazione temporale all'uso di Sildenafil Accord, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, 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'uso di Sildenafil Accord 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 il sildenafil, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con deformazione anatomica del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti affetti da patologie che potrebbero predisporli al priapismo (come anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

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

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

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 condizione 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 improvvisi disturbi della vista, devono interrompere l'assunzione di Sildenafil Accord e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

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

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si consiglia di prestare attenzione quando il sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con un alfa-bloccante, perché 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 alla somministrazione di sildenafil. Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo il potenziale di sviluppare ipotensione posturale, i pazienti devono essere stabilizzati dal punto di vista emodinamico con terapia a base di alfa-bloccanti. Si deve prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil alla dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, i medici devono consigliare ai pazienti cosa fare in caso di sintomi di ipotensione posturale.

Effetto sul sanguinamento

Gli studi con le piastrine umane indicano che il sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio in vitro. Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil nei pazienti con disturbi emorragici o ulcera peptica attiva. Pertanto il sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Il film di rivestimento di Sildenafil Accord contiene lattosio. Sildenafil Accord 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 Sildenafil Accord nelle donne.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sul sildenafil

Studi in vitro:

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

Studi in vivo:

L'analisi farmacocinetica di popolazione sui dati degli studi clinici indica una riduzione della clearance del sildenafil quando viene somministrato contemporaneamente agli inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Anche se in questi pazienti non è stato rilevato un incremento di incidenza degli eventi avversi, quando il sildenafil viene somministrato contemporaneamente agli inibitori del CYP3A4, si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg.

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

La somministrazione concomitante del saquinavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno) e del sildenafil (dose singola da 100 mg) ha prodotto un incremento del 140% nella C_{max} del sildenafil ed un incremento del 210% dell'AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del saquinavir (vedere paragrafo 4.2). Si prevede che gli inibitori più potenti del CYP3A4, come il ketoconazolo e l'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 osservato un incremento del 182% dell'esposizione sistemica al sildenafil (AUC). Nei volontari maschi sani, non è stato evidenziato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, C_{max} , t_{max} , costante di eliminazione o emivita del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo. Quando è stata somministrata contemporaneamente al sildenafil (50 mg) in volontari sani, la cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 ed inibitore non specifico del CYP3A4, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil.

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

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

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica sulla popolazione non ha dimostrato effetti sulla farmacocinetica del

sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (come tolbutamide, warfarin, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (come 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 (come rifampicina, barbiturici). In uno studio su volontari sani, la co-somministrazione di bosentan (induttore [moderato], del CYP3A4, del CYP2C9 e forse anche del CYP2C19) allo steady-state (125 mg due volte al giorno) e sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno), ha determinato una riduzione del 62,6% e del 55,4% rispettivamente dell'AUC e della C_{max} del sildenafil. Pertanto, è previsto che la somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4, come rifampicina, causi una maggiore riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil.

Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali del potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni con il sildenafil.

Effetti del sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro:

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

Non sono disponibili dati sull'interazione tra sildenafil e gli inibitori non specifici della fosfodiesterasi come teofillina o dipiridamolo.

Studi in vivo:

In accordo con i suoi effetti accertati sulla via ossido di azoto/ cGMP (vedere paragrafo 5.1), il sildenafil ha dimostrato di potenziare gli effetti ipotensivi dei nitrati, e pertanto la sua somministrazione concomitante 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 del 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 specifici di interazione farmaco-farmaco, l'alfa bloccante doxazosin (4 mg e 8 mg) e il sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con iperplasia

prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosin. In questi studi di popolazioni sono state osservate riduzioni medie aggiuntive della pressione sanguigna in posizione supina di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, e riduzioni medie aggiuntive della pressione sanguigna in posizione eretta, rispettivamente di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg. Quando sildenafil e doxazosin sono stati somministrati contemporaneamente 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 comprendevano capogiri e sensazione di testa vuota, ma non sincope.

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

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

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

L'analisi combinata dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra pazienti trattati con il 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. In uno studio specifico di interazione, in cui il sildenafil (100 mg) è stato somministrato contemporaneamente all'amlopidina 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 di entità sovrapponibile a quelle osservate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia in volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

In volontari maschi sani, sildenafil allo steady state (80 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento del 49,8% della AUC di bosentan e un aumento del 42% della C_{max} di bosentan (125 mg due volte al giorno).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non è indicato l'uso di Sildenafil Accord nelle donne.

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

Negli studi sulla riproduzione condotti su ratti e conigli in seguito a 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

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

Poiché negli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiri e disturbi della vista, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al Sildenafil Accord, prima di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del sildenafil è basato su 9570 pazienti trattati in 74 studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. Le reazioni avverse più comunemente segnalate negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil sono state cefalea, vampate, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi visivi, cianopsia e visione offuscata.

Le reazioni avverse riferite 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, non è possibile stabilire in modo affidabile le frequenze di queste reazioni.

Elenco in forma 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 secondo la classificazione per sistemi ed organi e per frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ 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 negli studi clinici controllati e reazioni avverse clinicamente importanti segnalate nel corso della sorveglianza post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$)
Infezioni ed infestazioni			Rinite	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Sonnolenza, ipoestesia	Accidenti cerebrovascolari, attacco ischemico transitorio, convulsioni,* convulsioni ricorrenti,* sincope
Patologie dell'occhio		Alterata percezione dei colori** disturbi visivi, visione	Disturbi della lacrimazione***, Dolore agli occhi, fotofobia, fotopsia, iperemia oculare,	Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) *, occlusione vascolare della retina, emorragia retinica, retinopatia

		offuscata	aumentata percezione della luce, congiuntivite	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, tintinnio	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	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, epidermolisi necrotica tossica (TEN)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto			Mialgia, dolore agli arti	

connettivo				
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 direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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. Dosi da 200 mg non hanno determinato un aumento dell'efficacia, ma l'incidenza delle reazioni avverse (cefalea, vampate di calore, capogiri, dispepsia, congestione nasale, disturbi della vista) è risultata aumentata.

In casi di sovradosaggio devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi renale 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: Urologi; Farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC: G04B E03.

Meccanismo di azione

Il sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In condizioni naturali, cioè in presenza di

una stimolazione sessuale, il sildenafil ripristina una funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene.

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

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il 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 della 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 a maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di singole dosi 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 100 mg di sildenafil 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 del 7% e del 6% rispettivamente, rispetto al basale. La pressione sanguigna polmonare sistolica media è diminuita del 9%. Il sildenafil non ha mostrato effetti sulla gittata cardiaca, e non ha compromesso la

circolazione sanguigna attraverso le arterie coronariche stenotiche.

Uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile e angina cronica stabile che hanno ricevuto regolarmente farmaci anti-anginosi (ad eccezione dei nitrati). I risultati non hanno dimostrato differenze clinicamente significative tra sildenafil e placebo sul tempo impiegato a limitare l'angina.

In alcuni soggetti, utilizzando il **test di Farnsworth-Munsell 100 HUE, a distanza di un'ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg**, sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie della percezione cromatica (blu/verde), **senza effetti evidenti a distanza di 2 ore** dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella percezione dei colori sia correlato all'inibizione della PDE6, la quale è coinvolta nella fototrasduzione a cascata della retina. Il sildenafil non altera l'acuità 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'uso di sildenafil (dose singola da 100 mg) non ha evidenziato alterazioni clinicamente significative ai test alla vista (acuità visiva, reticolo di Amsler, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humphrey e foto stress).

Non sono stati osservati effetti sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di 100 mg di sildenafil in volontari sani (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato a più di 8.000 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 non sono stati significativamente rappresentati o 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 patologie cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

Negli studi clinici con dosi fisse, la percentuale di pazienti che ha riportato un miglioramento delle loro erezioni con il trattamento è stata del 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg) rispetto al 25% dei pazienti trattati con il placebo. Negli studi clinici controllati, la percentuale di interruzione dovuta a 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%), resezione transuretrale della prostata (TURP) (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si sono mantenute negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Quando il sildenafil viene assunto insieme ai pasti, si riduce la velocità di assorbimento 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 del sildenafil allo stato stazionario (V_d), ovvero la distribuzione nei tessuti, è pari a 105 l. Dopo una singola dose orale da 100 mg, la concentrazione plasmatica massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (ed il suo principale metabolita in circolo N-desmetil) è legato alle proteine plasmatiche per il 96%, questo determina una concentrazione plasmatica massima media del sildenafil libero pari a 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco.

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

Biotrasformazione:

Il sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale in circolo 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 pari a circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

Eliminazione:

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

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani:

Nei volontari anziani sani (di età uguale o superiore a 65 anni) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con concentrazioni plasmatiche del sildenafil e del metabolita attivo N-desmetil di circa 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 nella concentrazione plasmatica del sildenafil libero è stato di circa il 40%.

Insufficienza renale:

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

Insufficienza epatica:

Nei volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con aumenti dell'AUC (84%) e della C_{max} (47%) rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione epatica. La farmacocinetica del 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 safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato anidro
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa 5 cp (E464)
Magnesio stearato

Rivestimento di film:

Ipromellosa 15cp (E464)
Titanio diossido (E171)
Lattosio monoidrato
Triacetina
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

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

041269010 – “25 mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister PVC/AL
041269022– “25 mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister PVC/AL
041269034– “25 mg compresse rivestite con film” 8 compresse in blister PVC/AL
041269046– “25 mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister PVC/AL
041269059– “50 mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister PVC/AL
041269061– “50 mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister PVC/AL
041269073– “50 mg compresse rivestite con film” 8 compresse in blister PVC/AL
041269085– “50 mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister PVC/AL
041269097 – “100 mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister PVC/AL
041269109– “100 mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister PVC/AL
041269111– “100 mg compresse rivestite con film” 8 compresse in blister PVC/AL
041269123– “100 mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2013

Data del rinnovo più recente: 23 Luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco