

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rabestrom 25 mg film orodispersibile
Rabestrom 50 mg film orodispersibile
Rabestrom 75 mg film orodispersibile
Rabestrom 100 mg film orodispersibile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un film orodispersibile contiene 35,1 mg di sildenafil citrato, equivalenti a 25 mg di sildenafil.
Un film orodispersibile contiene 70,2 mg di sildenafil citrato, equivalenti a 50 mg di sildenafil.
Un film orodispersibile contiene 105,3 mg di sildenafil citrato, equivalenti a 75 mg di sildenafil.
Un film orodispersibile contiene 140,4 mg di sildenafil citrato, equivalenti a 100 mg di sildenafil.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Film orodispersibile.
Film di colore blu chiaro opaco, rettangolare e flessibile (30 mm x 15 mm) .
Film di colore blu chiaro opaco, quadrato e flessibile (30 mm x 30 mm).
Film di colore blu chiaro opaco, rettangolare e flessibile (30 mm x 45 mm).
Film di colore blu chiaro opaco, rettangolare e flessibile (40 mm x 45 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rabestrom è indicato negli uomini adulti con disfunzione erettile, cioè l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione idonea ad avere una prestazione sessuale soddisfacente.
Affinché Rabestrom sia efficace, è necessaria una stimolazione sessuale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti

La dose raccomandata è di 50 mg assunti al bisogno circa un'ora prima di un rapporto sessuale.

In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 100 mg o ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. La frequenza di somministrazione massima raccomandata è di una volta al giorno. Se Rabestrom è assunto con del cibo, l'insorgenza dell'attività può essere ritardata rispetto a quando assunto a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio nei pazienti anziani (≥ 65 anni di età).

Pazienti con danno renale

Le raccomandazioni sul dosaggio descritte in "Uso negli adulti" si applicano ai pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina = 30-80 ml/min).

Poiché la clearance di sildenafil è ridotta nei pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min), è necessario 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 alle necessità.

Pazienti con compromissione epatica

Poiché la clearance di sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (ad es. cirrosi), è necessario 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 75 mg e 100 mg in base alle necessità.

Popolazione pediatrica

Rabestrom non è indicato per i soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Utilizzo in pazienti che assumono altri medicinali

Fatta eccezione per ritonavir, per il quale la co-somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedere paragrafo 4.4), è necessario prendere in considerazione una dose di partenza da 25 mg nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Al fine di ridurre al minimo il rischio di sviluppare ipotensione posturale nei pazienti che ricevono il trattamento con alfa-bloccanti, i pazienti devono essere stabilizzati con una terapia di alfa-bloccanti prima di iniziare il trattamento con sildenafil. Inoltre, è necessario prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil a una dose di 25 mg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5.).

Modo di somministrazione

Rabestrom film orodispersibile è per uso orale e si assume senz'acqua. Se lo si desidera, Rabestrom può anche essere assunto con dell'acqua.

Il film orodispersibile deve essere posizionato in bocca, sulla lingua, lasciando che si dissolva prima di deglutire. Deve essere assunto immediatamente dopo essere stato estratto dalla bustina.

4.3 Controindicazioni

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

In linea con i suoi effetti noti sul pathway ossido di azoto/guanosin-monofosfato ciclico (cGMP) (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha potenziato gli effetti dei nitrati e la sua co-somministrazione con donatori di ossido di azoto (come il nitrito di amile) o nitrati in qualsiasi forma è quindi controindicata.

La co-somministrazione di inibitori della PDE5, incluso sildenafil, e stimolatori della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata in quanto potrebbe condurre a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

I principi attivi per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, non devono essere usati in uomini nei quali l'attività sessuale sia sconsigliata (ad esempio pazienti con gravi disturbi cardiovascolari come angina instabile o insufficienza cardiaca grave).

Rabestrom è controindicato nei pazienti con perdita della vista in un occhio dovuta a neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), a prescindere dal fatto che tale episodio fosse collegato o meno a una precedente esposizione a inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e il suo uso è quindi controindicato: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione arteriosa <90/50 mmHg), recente storia di ictus o infarto miocardico e noti disturbi retinici degenerativi ereditari come la retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico è necessario registrare l'anamnesi ed effettuare un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le possibili cause sottiacenti.

Fattori di rischio cardiovascolare

Prima di iniziare qualsiasi tipo di trattamento per la disfunzione erettile, i medici devono prendere in considerazione lo stato cardiovascolare dei loro pazienti, poiché sussiste un certo grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Sildenafil ha proprietà vasodilatatorie, che comportano una riduzione lieve e transitoria della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Prima di prescrivere sildenafil, i medici devono valutare attentamente se i loro pazienti con determinate condizioni di base possano risentire negativamente di tali effetti vasodilatatori, soprattutto in combinazione con l'attività sessuale. I pazienti con aumentata sensibilità ai vasodilatatori includono quelli con ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli con la rara sindrome di atrofia multisistemica, che si manifesta con un controllo autonomico della pressione arteriosa gravemente compromesso.

Rabestrom aumenta l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto miocardico, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmia ventricolare, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione e ipotensione sono stati riportati dopo l'immissione in commercio in associazione temporale con l'uso di sildenafil.

La maggior parte di questi pazienti, ma non tutti, presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e in alcuni casi subito dopo l'uso di Rabestrom senza alcuna attività sessuale. Non è possibile determinare se gli eventi descritti fossero associati direttamente a tali fattori o a fattori diversi.

Priapismo

I principi attivi per il trattamento della disfunzione erettile, incluso sildenafil, devono essere usati con cautela nei pazienti con deformazione anatomica del pene (come curvatura, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o in pazienti che presentano condizioni che possono predisporli al priapismo (come anemia a cellule falciformi, mieloma multiplo o leucemia).

Nell'esperienza post-marketing con sildenafil sono state segnalate erezioni prolungate e priapismo. Laddove un'erezione persista per oltre 4 ore, il paziente deve cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, potrebbero verificarsi un danno dei tessuti e l'impotenza permanente.

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

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

Effetti sulla vista

Sono stati riportati spontaneamente casi di disturbi della vista in combinazione con l'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). Casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica, una condizione rara, sono stati riportati spontaneamente e nell'ambito di uno studio osservazionale in combinazione con l'assunzione di sildenafil e altri inibitori della PDE5 (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati che, in caso si verifichi un qualsiasi disturbo visivo improvviso, essi devono interrompere l'assunzione di Rabestrom e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con ritonavir

La co-somministrazione di sildenafil con ritonavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con alfa-bloccanti

Si raccomanda di prestare attenzione quando sildenafil è somministrato in pazienti che assumono alfa-bloccanti, in quanto la co-somministrazione potrebbe portare a ipotensione sintomatica in pochi individui predisposti (vedere paragrafo 4.5). È più probabile che ciò si verifichi entro 4 ore dopo l'assunzione di sildenafil. Al fine di ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti devono essere stabilizzati emodinamicamente con una terapia di alfa-bloccanti prima di iniziare il trattamento con sildenafil. È necessario prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil a una dose di 25 mg (vedere paragrafo 4.2). Inoltre, i medici devono informare i pazienti su cosa fare nel caso in cui si verifichino sintomi di ipotensione posturale.

Effetto sul sanguinamento

Studi con piastrine umane indicano che sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio *in vitro*. Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza riguardo la somministrazione di sildenafil in pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Pertanto, il sildenafil deve essere somministrato in tali pazienti solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Donne

L'uso di Rabestrom non è indicato nelle donne.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su sildenafil

Studi in vitro

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

Studi in vivo

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici ha mostrato una riduzione nella clearance di sildenafil quando quest'ultimo è co-somministrato con inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stata osservata alcuna maggiore incidenza di eventi avversi, quando sildenafil è somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4, è necessario prendere in considerazione una dose di partenza di 25 mg.

La co-somministrazione dell'inibitore della proteasi dell'HIV ritonavir, il quale è un inibitore estremamente potente del P450, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno) con sildenafil (singola dose da 100 mg) ha comportato un aumento del 300% (di quattro volte) della C_{max} di sildenafil e un aumento del 1.000% (di 11 volte) dell'AUC plasmatica di sildenafil. Dopo 24 ore, i livelli plasmatici di sildenafil erano ancora approssimativamente di 200 ng/mL, rispetto a circa 5 ng/mL quando sildenafil è stato somministrato in monoterapia. Ciò è in linea con gli effetti marcati di ritonavir su un'ampia gamma di substrati del P450. Sildenafil non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di ritonavir. Sulla base di tali risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil con ritonavir non è consigliata (vedere paragrafo 4.4) e in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve superare mai i 25 mg nelle 48 ore.

La co-somministrazione dell'inibitore della proteasi dell'HIV saquinavir, un inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno) con sildenafil (singola dose da 100 mg) ha comportato un aumento del 140% nella C_{max} di sildenafil e un aumento del 210% nell'AUC di sildenafil. Sildenafil non ha alterato la farmacocinetica di saquinavir (vedere paragrafo 4.2). Si prevede che inibitori più potenti del CYP3A4, come ketoconazolo e itraconazolo, possano avere effetti maggiori.

Quando una singola dose da 100 mg di sildenafil è stata somministrata con eritromicina, un inibitore moderato del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni), vi è stato un aumento del 182% nell'esposizione sistemica (AUC) a sildenafil. In volontari maschi in buona salute, non è stato osservato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) su AUC, C_{max}, t_{max}, costante di eliminazione o emivita di sildenafil o del suo principale metabolita circolante. La cimetidina (800 mg), un inibitore del citocromo P450 e un inibitore aspecifico del CYP3A4, ha indotto un aumento del 56% nelle concentrazioni plasmatiche di sildenafil quando co-somministrata con sildenafil (50 mg) in volontari sani. Il succo di pompelmo è un inibitore debole del metabolismo del CYP3A4 della parete intestinale e potrebbe indurre moderati aumenti nei livelli plasmatici di sildenafil.

Singole dosi di antiacidi (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non hanno influenzato la biodisponibilità di sildenafil.

Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i medicinali, l'analisi farmacocinetica di 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 tra un attivatore dei canali del potassio e un nitrato. In qualità di nitrato può determinare gravi interazioni quando somministrato insieme a sildenafil.

Effetti di sildenafil su altri medicinali

Studi in vitro

Sildenafil è un inibitore debole delle isoforme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (IC₅₀ > 150 µM) del citocromo P450. Date le concentrazioni plasmatiche di picco di sildenafil, pari a circa 1 µM dopo le dosi raccomandate, è improbabile che Rabestrom alteri la clearance dei substrati di tali isoenzimi.

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

Studi in vivo

In linea con i suoi effetti accertati sul pathway ossido di azoto/cGMP (vedere paragrafo 5.1), sildenafil ha potenziato gli effetti ipotensivi dei nitrati e la sua co-somministrazione con donatori di ossido nitrico o nitrati in qualsiasi forma è quindi controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Riociguat: studi preclinici hanno mostrato un effetto aggiuntivo sistemico di abbassamento della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati combinati con riociguat. In studi clinici, riociguat ha aumentato gli effetti ipotensivi degli inibitori della PDE5. Non vi è stata alcuna evidenza di effetti clinici favorevoli della combinazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, incluso sildenafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti in terapia con alfa-bloccanti potrebbe condurre a ipotensione sintomatica in un ridotto numero di soggetti predisposti. È più probabile che ciò si verifichi entro 4 ore dopo l'assunzione di sildenafil (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). In tre specifici studi di interazione tra farmaci, l'alfa-bloccante doxazosina (4 mg e 8 mg) e sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati simultaneamente in pazienti con iperplasia prostatica benigna (IPB) stabilizzati con una terapia a base di doxazosina.

In tali popolazioni studiate, sono state osservate riduzioni aggiuntive medie della pressione arteriosa in posizione supina pari rispettivamente a 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg e riduzioni aggiuntive medie della pressione arteriosa in posizione eretta pari rispettivamente a 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg. Quando sildenafil e doxazosina sono stati somministrati simultaneamente in pazienti stabilizzati con la terapia a base di doxazosina, vi sono state rare segnalazioni di ipotensione posturale sintomatica. Tali segnalazioni includevano capogiri e sensazione di stordimento, ma non sincope.

Non è stata osservata alcuna interazione significativa quando sildenafil (50 mg) è stato somministrato in concomitanza con tolbutamide (250 mg) o warfarin (40 mg), i quali sono entrambi metabolizzati dal CYP2C9.

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

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

Non è stata evidenziata nessuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto sildenafil e quelli trattati con placebo, per le seguenti classi di farmaci: 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 influenzato la farmacocinetica allo stato stazionario degli inibitori della proteasi dell'HIV saquinavir e ritonavir, i quali sono entrambi substrati del CYP3A4.

In volontari sani di sesso maschile, sildenafil allo stato stazionario (80 mg tre volte al giorno) ha comportato un aumento del 49,8% nell'AUC di bosentan e un aumento del 42% nella Cmax di bosentan (125 mg due volte al giorno).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di Rabestrom non è indicato nelle donne.

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati in donne incinte o in allattamento con latte materno.

Non sono stati osservati effetti avversi rilevanti negli studi sulla riproduzione in ratti e conigli in seguito alla somministrazione orale di sildenafil.

Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità degli spermatozoi o sulla loro morfologia dopo singole dosi orali da 100 mg di sildenafil in volontari sani (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Poiché 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 a Rabestrom.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di sildenafil è basato su 9570 pazienti in 74 studi clinici in doppio cieco controllati con placebo. Le reazioni avverse riportate più frequentemente negli studi clinici tra i pazienti trattati con sildenafil erano cefalea, rossore, dispepsia, congestione nasale, capogiri, nausea, vampate di calore, disturbi della vista, cianopsia e offuscamento della vista.

Le reazioni avverse riportate durante il periodo di sorveglianza post-immissione in commercio sono state raccolte coprendo un periodo stimato di >10 anni. Poiché non tutte le reazioni avverse sono state

riportate al Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e incluse nel database sulla sicurezza, le frequenze di tali reazioni non possono essere determinate con affidabilità.

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella sotto sono elencate tutte le reazioni avverse clinicamente rilevanti che si sono verificate negli studi clinici con un'incidenza maggiore rispetto al placebo, elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)).

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

Tabella 1: Reazioni avverse clinicamente rilevanti riportate con un'incidenza maggiore rispetto al placebo negli studi clinici controllati e reazioni avverse clinicamente rilevanti riportate durante la sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	
Non comune	Rinite
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Comune	Capogiri
Non comune	Sonnolenza, ipoestesia
Raro	Incidente cerebrovascolare, Attacco ischemico transitorio, convulsioni* ricorrenza di convulsioni*, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	Disturbi della vista, alterazioni nella visione dei colori**, offuscamento della vista
Non comune	congiuntivite, luminosità visiva, iperemia oculare, fotofobia, fotopsia, dolore oculare, disturbi della lacrimazione***
Raro	neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)*, occlusione vascolare della retina*, emorragia retinica, retinopatia arteriosclerotica, disturbi della retina, glaucoma, difetto del campo visivo, diplopia, ridotta acuità visiva, miopia, astenopia, mosche volanti nel vitreo, disturbi dell'iride, midriasi, visione con aloni, edema oculare, rigonfiamento oculare, disturbi oculari, iperemia congiuntivale, irritazione oculare, sensazione anomala nell'occhio, edema palpebrale, scolorimento sclerale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune

vertigini, tinnito

Raro

Sordità

Patologie cardiache

Non comune

palpitazioni, tachicardia

Raro

morte cardiaca improvvisa*, infarto miocardico, aritmia ventricolare*, fibrillazione atriale, angina instabile

Patologie vascolari

Comune

arrossamento, vampate di calore

Non comune

ipertensione, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune

congestione nasale

Non comune

epistassi, congestione sinusale

Raro

costrizione della gola, edema nasale, secchezza nasale

Patologie gastrointestinali

Comune

nausea, dispepsia

Non comune

malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale superiore, emesi, secchezza della mucosa orale

Raro

ipoestesia orale

Patologie della cute, del tessuto sottocutaneo e del tessuto molle

Non comune

eruzione cutanea

Raro

sindrome di Stevens-Johnson (SJS)*, necrolisi epidermica tossica (TEN)*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

mialgia, dolore agli arti

Patologie renali e urinarie

Non comune

ematuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro

ematospermia, emorragia peniena, priapismo*, aumento dell'erezione

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune

dolore toracico, affaticamento, sensazione di calore

Raro

irritabilità

Esami diagnostici

Non comune

aumento della frequenza cardiaca

*Riportati solo durante il periodo di sorveglianza post-marketing

**Alterazioni nella visione dei colori: cloropsia, cromatopsia, cianopsia, eritropsia e xantopsia

***Disturbi della lacrimazione: occhi secchi, disturbi lacrimali e aumento della lacrimazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

In uno studio a singola dose su volontari, con dosi fino a 800 mg, le reazioni avverse erano simili a quelle osservate con dosi più basse, ma i tassi di incidenza e le gravità erano maggiori. Dosi di 200 mg non si sono tradotte in una maggiore efficacia ma l'incidenza delle reazioni avverse (cefalea, arrossamenti, capogiri, dispepsia, congestione nasale, visione alterata) era maggiore.

Nei casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure di supporto standard secondo le necessità. Si prevede che la dialisi renale non acceleri la clearance poiché sildenafil è legato in maniera forte con le proteine plasmatiche e non è eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Sildenafil è una terapia orale per la disfunzione erettile. In condizioni normali, cioè con stimolazione sessuale, esso ripristina la funzione erettile compromessa aumentando l'afflusso di sangue al pene.

Il meccanismo fisiologico responsabile dell'erezione del pene prevede il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L'ossido di azoto attiva quindi l'enzima guanilato ciclasi, che genera maggiori livelli di guanosina monofosfato ciclica (cGMP), inducendo il rilassamento dei muscoli lisci nel corpo cavernoso e consentendo l'afflusso di sangue.

Sildenafil è un inibitore potente e selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) cGMP-specifica nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione della cGMP. Sildenafil ha una sede d'azione periferica sulle erezioni. Sildenafil non ha alcun effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso umano isolato ma aumenta in maniera notevole l'effetto rilassante del NO su questo tessuto. Quando il pathway NO/cGMP è attivato, come quando avviene con la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 a opera di sildenafil comporta maggiori livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto, la stimolazione sessuale è necessaria affinché sildenafil produca i suoi effetti benefici farmacologici previsti.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno mostrato che sildenafil è selettivo per la PDE5, che è coinvolta nel processo dell'erezione. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 rispetto ad altre fosfodiesterasi note. La sua selettività è di 10 volte maggiore rispetto alla PDE6, la quale è coinvolta nel pathway di fototrasduzione nella retina. Alle dosi massime raccomandate, la selettività è 80 volte maggiore rispetto alla PDE1 e di oltre 700 volte maggiore rispetto alle PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, sildenafil ha una selettività superiore di 4.000 volte per la PDE5 rispetto alla PDE3, l'isoforma della fosfodiesterasi cAMP-specifica coinvolta nel controllo della contrattilità cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Due studi clinici sono stati specificamente progettati per valutare la finestra temporale dopo la somministrazione, durante la quale sildenafil potrebbe produrre un'erezione in risposta alla stimolazione sessuale. In uno studio con pletismografia peniena (RigiScan) in pazienti a digiuno, il tempo medio di insorgenza per coloro che hanno ottenuto erezioni al 60% della rigidità (sufficiente per un rapporto sessuale) era di 25 minuti (intervallo 12-37 minuti) con sildenafil. In uno studio separato con RigiScan, sildenafil è stato comunque in grado di generare un'erezione in risposta a una stimolazione sessuale 4-5 ore dopo la somministrazione.

Sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna, le quali, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. La riduzione massima media nella pressione arteriosa sistolica in posizione supina in seguito a una dose di 100 mg per via orale di sildenafil era di 8,4 mmHg. Il cambiamento corrispondente nella pressione arteriosa diastolica in posizione supina era di 5,5 mmHg. Tali riduzioni nella pressione arteriosa sono in linea con gli effetti vasodilatatori di sildenafil, probabilmente a causa dei maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia.

Singole dosi orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non hanno prodotto alcun effetto clinicamente rilevante sull'ECG.

In uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di 100 mg di sildenafil in 14 pazienti con coronaropatia grave (CAD) (stenosi >70% di almeno un'arteria coronaria), le pressioni sistolica e diastolica medie a riposo sono diminuite rispettivamente del 7% e del 6% rispetto al baseline. La pressione arteriosa sistolica polmonare media è diminuita del 9%. Sildenafil non ha mostrato alcun effetto sulla gittata cardiaca e non ha compromesso il flusso ematico attraverso le arterie coronarie stenotiche.

Uno studio con test da sforzo in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato 144 pazienti con disfunzione erettile e angina cronica stabile che ricevevano regolarmente medicinali antianginosi (eccetto nitrati). I risultati non hanno mostrato alcuna differenza clinicamente rilevante tra sildenafil e placebo nel tempo di riduzione dell'angina.

Differenze lievi e transitorie nella discriminazione dei colori (blu/verde) sono state rilevate in alcuni soggetti usando il test delle tinte Farnsworth-Munsell 100 HUE un'ora dopo la somministrazione della dose da 100 mg, senza alcun effetto evidente 2 ore dopo la somministrazione della dose. Il meccanismo ipotizzato per tale cambiamento nella discriminazione dei colori è associato all'inibizione della PDE6, che è coinvolta nella cascata della fototrasduzione della retina. Sildenafil non ha alcun effetto sull'acuità visiva o sulla sensibilità al contrasto. In un piccolo studio controllato con placebo in pazienti con documentata degenerazione maculare precoce legata all'età (n=9), sildenafil (singola dose da 100 mg) non ha prodotto alcun cambiamento significativo nei test della vista condotti (acuità visiva, griglia di Amsler, discriminazione dei colori con semaforo simulato, perimetro di Humphrey e fotostress).

Non vi è stato alcun effetto sulla motilità degli spermatozoi o sulla loro morfologia dopo singole dosi orali da 100 mg di sildenafil in volontari sani (vedere paragrafo 4.6).

Ulteriori informazioni sugli studi clinici

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

In studi con dosi fisse, le percentuali di pazienti che hanno riportato un miglioramento delle loro erezioni con il trattamento erano del 62% (25 mg), del 74% (50 mg) e dell'82% (100 mg) rispetto al 25% nei pazienti trattati con placebo. In studi clinici controllati, il tasso di interruzione dovuto a sildenafil era basso e simile a quello del placebo.

In tutti gli studi, le percentuali di pazienti che hanno riportato un miglioramento con sildenafil erano le seguenti: 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%), lesione del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia di sildenafil sono state confermate negli studi a lungo termine.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Sildenafil è assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate vengono raggiunte entro 30-120 minuti (media di 60 minuti) dalla somministrazione orale in condizioni di digiuno. La biodisponibilità orale assoluta media è del 41% (intervallo 25-63%). Dopo la somministrazione orale di sildenafil, l'AUC e la Cmax aumentano in proporzione alla dose nell'intervallo di dosaggio raccomandato (25-100 mg).

Quando sildenafil viene assunto con del cibo, il tasso di assorbimento si riduce, con un ritardo medio nel tmax di 60 minuti e una riduzione media nella Cmax del 29%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (Vd) medio allo stato stazionario per sildenafil è di 105 L, indicante la distribuzione nei tessuti. Dopo una singola dose orale di 100 mg, la concentrazione plasmatica totale massima media di sildenafil è di circa 440 ng/mL (CV 40%). Poiché sildenafil (e il suo principale metabolita circolante, il N-desmetile) è legato per il 96% alle proteine plasmatiche, ciò si traduce in una concentrazione plasmatica massima media per sildenafil libero pari a 18 ng/mL (38 nM). Il legame con le proteine è indipendente dalle concentrazioni totali di farmaco.

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

Biotrasformazione

Sildenafil è espulso principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il principale metabolita circolante deriva dalla N-demetilazione di sildenafil.

Questo metabolita ha un profilo di selettività per le fosfodiesterasi simile a sildenafil e una potenza *in vitro* per la PDE5 di circa il 50% rispetto a quella del farmaco progenitore. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono di circa il 40% rispetto a quelle osservate per sildenafil. Il metabolita N-desmetile è ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore.

Eliminazione

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

Farmacocinetica in gruppi di pazienti particolari

Anziani

Volontari anziani sani (65 anni o più) hanno avuto una ridotta clearance di sildenafil, che si è tradotta in concentrazioni plasmatiche di circa il 90% superiori di sildenafil e del metabolita attivo N-desmetile rispetto ai valori osservati in volontari sani più giovani (18-45 anni di età). A causa delle differenze di età correlate nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente aumento nella concentrazione plasmatica di sildenafil libero era di circa il 40%.

Insufficienza renale

In volontari con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina = 30-80 mL/min), la farmacocinetica di sildenafil non è stata alterata dopo la somministrazione di una singola dose orale da 50 mg. L'AUC e la Cmax medie del metabolita N-desmetile sono aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari appaiati per età senza insufficienza renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità inter-individuale, tali differenze non erano statisticamente significative. In volontari con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 mL/min), la clearance di sildenafil era ridotta, comportando aumenti medi nell'AUC e nella Cmax rispettivamente del 100% e dell'88% rispetto a volontari appaiati per età senza insufficienza renale. Inoltre, i valori di AUC e Cmax del metabolita N-desmetile erano aumentati in maniera significativa, rispettivamente del 200% e del 79%.

Insufficienza epatica

In volontari con cirrosi epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B), la clearance di sildenafil era ridotta, comportando aumenti nell'AUC (84%) e nella Cmax (47%) rispetto a volontari appaiati per età senza insufficienza epatica. La farmacocinetica di sildenafil nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Maltodestrina, glicerolo, polisorbato 20, monocaprilato di propilenglicole, polivinilacetato in dispersione al 30%, aromi di limone e pompelmo (olio essenziale di limone, citrale, linalool, olio essenziale di pompelmo, olio essenziale di arancia, nootkatone, idrossianisolo butilato E320, acido ascorbico E300, maltodestrina, gomma arabica E414), sucralosio, titanio diossido, indigotina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun film orodispersibile è confezionato in una bustina in foglio di alluminio/PET estruso

Confezioni da 2, 4, 8 o 12 film orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l., Via Martiri di Cefalonia, 2, 26900 Lodi

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

044359014- " 25 mg film orodispersibile " 2 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359026- " 25 mg film orodispersibile " 4 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359038- " 25 mg film orodispersibile " 8 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359040- " 25 mg film orodispersibile " 12 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359053- " 50 mg film orodispersibile " 2 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359065- " 50 mg film orodispersibile " 4 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359077- " 50 mg film orodispersibile " 8 film orodispersibili in bustina Al/Pet

044359089- " 50 mg film orodispersibile " 12 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359091 - " 75 mg film orodispersibile " 2 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359103- " 75 mg film orodispersibile " 4 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359115- " 75 mg film orodispersibile " 8 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359127- " 75 mg film orodispersibile " 12 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359139- " 100 mg film orodispersibile " 2 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359141- " 100 mg film orodispersibile " 4 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359154- " 100 mg film orodispersibile " 8 film orodispersibili in bustina Al/Pet
044359166- " 100 mg film orodispersibile " 12 film orodispersibili in bustina Al/Pet

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO