



DI SFUNZIONE ERETTILE E SILDENAFIL (VIAGRA)

Sildenafil citrato (Viagra – Pfizer) è un farmaco ad uso orale per il trattamento della disfunzione erettile. E' inutile utilizzarlo se la funzionalità d'organo è normale e non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale. Non è indicato in soggetti di età inferiore a 18 anni e nelle donne.

Sildenafil è stato approvato dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti alla fine di marzo 1998 e dall'Agenzia per il farmaco della Comunità Europea (EMEA) il 14 settembre dello stesso anno. La Commissione Unica del Farmaco (CUF) ha classificato il farmaco nella seduta del 6-7 ottobre 1988, dettando anche le modalità di prescrizione e di distribuzione, e il Dipartimento per la Valutazione dei Farmaci e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità italiano ha concesso la sua registrazione in data 12 ottobre.

Disfunzione erettile: definizione, frequenza e cause

La persistente incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione sufficiente a permettere un rapporto sessuale soddisfacente è definita disfunzione erettile.

I disturbi dell'erezione aumentano di frequenza nell'età avanzata, ma non costituiscono necessariamente un problema connesso con l'invecchiamento. La loro prevalenza globale - disturbi permanenti o episodici - è difficile da stimare e quasi sicuramente

approssimata per difetto. E' riportato in British Medical Journal del 19 settembre 98 che, tra i 50 e 70 anni, la disfunzione erettile riguarda oltre il 50% dei soggetti; i risultati di un recente studio epidemiologico italiano (1996) su oltre 2.000 uomini stimano tra il 2-5% la prevalenza di disturbi dell'erezione tra i 30 e i 50 anni, oltre il 15% tra i 50 e i 60 anni, oltre il 25% nella fascia tra 60 e 70 anni, quasi il 50% dopo i 70 anni. Complessivamente, circa il 13% della popolazione indagata è risultata colpita da disturbi dell'erezione (F. Parazzini e al. per Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile, articolo in via di pubblicazione).

Le cause della disfunzione erettile sono molteplici: endocrine, neurologiche, vascolari, traumatiche, post-chirurgiche, farmacologiche. Le principali sono rappresentate da: diabete, ipertensione arteriosa, arterite, aterosclerosi, neuropatie periferiche, lesioni medullari/pelviche, molteplici malattie croniche (insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, sclerosi multipla, ecc.), disordini endocrini (inclusi ipogonadismo, iperprolattinemia, ipoe e ipertiroidismo), depressione, disturbi psichiatrici reazionali. Una percentuale non trascurabile di disturbi dell'erezione può trarre origine da non corrette abitudini di vita (fumo, abuso di alcolici o di sostanze di abuso) o dall'assunzione di particolari farmaci.

Talvolta un disturbo di erezione può essere il sintomo spia di una malattia



sistemica o di una complicità d'organo che le fa seguito, come nel caso di diabete mellito.

In uno stesso paziente possono spesso coesistere cause organiche e psichiche.

Fisiologia dell'erezione

L'erezione è una funzione connessa con l'attivazione di specifiche vie nervose, che vengono distinte in quattro principali:

1. la via efferente parasimpatica, che origina nei segmenti S2-S4 spinali. I corpi cellulari sono situati nella zona intermedia del midollo e inviano rami pregangliari al plesso pelvico splanchnico, che dà luogo al nervo cavernoso. Si tratta di una via colinergica, che contiene e utilizza come neurotrasmettitori l'acetilcolina, due neuropeptidi (VIP: vasoactive intestinal peptide, e CGRP: calcitonin-gene related peptide) e ossido nitrico (NO). Sia l'acetilcolina che VIP e CGRP sono in grado di promuovere la produzione di NO da parte dei loro organi bersaglio, ma la vasodilatazione prodotta dallo NO liberato dalle terminazioni del nervo cavernoso sembra essere cruciale nel promuovere l'erezione nelle sue varie fasi di tumescenza, completa erezione e rigidità (la distinzione fra erezione completa e rigidità nell'uomo è quasi teorica a causa dello spessore dell'albuginea).
2. la via efferente simpatica, che origina nei segmenti spinali T12-L2. I corpi cellulari sono contenuti nella zona intermediolaterale del midollo e i rami formano quella

porzione dei nervi splanchnici superiori che convergono nel plesso ipogastrico superiore. Da questo ganglio escono nevrassi postgangliari e pregangliari, che formano il nervo ipogastrico. I neuroni postgangliari vanno ad innervare gli organi riproduttivi interni (vas deferens, vesciche seminali, ampolla, prostata, collo della vescica), di cui stimolano sia l'attività motoria che secernente. I neuroni pregangliari penetrano nel plesso pelvico splanchnico dove una piccola parte di essi fa sinapsi, forse direttamente o tramite un interneurone, con gli stessi neuroni postgangliari che mediano l'attività vasodilatatoria parasimpatica; i restanti stimolano neuroni postgangliari in parte a funzione vasoconstrictrice che si oppone all'attività vasodilatatoria parasimpatica.

3. le vie afferenti che dai meccanocettori, soprattutto concentrati nel glande, attraverso il nervo dorsale del pene penetrano attraverso il nervo pudendo nelle corna posteriori del midollo spinale (S2-S4). Qui fanno sinapsi con neuroni sensoriali ascendenti ma, soprattutto, con i neuroni pregangliari parasimpatici con cui compongono, assieme ad un interneurone, un arco riflesso. Questo arco riflesso garantisce l'erezione a seguito della stimolazione dei meccanocettori localizzati nei genitali esterni o dei nervi che li convogliano. Altre vie afferenti provenienti dai genitali interni raggiungono sia le corna posteriori di S2-S4 che di T12-L2,



dove svolgono una funzione nocicettiva, ma anche di attività riflessa degli organi riproduttivi.

4. i motoneuroni che dal nucleo di Onuf, posto ventralmente nelle corna anteriori del midollo (S2-S4), innervano attraverso i nervi pudendo e perineale i muscoli bulbo cavernoso e ischiocavernoso, la cui contrazione completa il fenomeno dell'erezione e controlla l'eiaculazione.

L'erezione consegue a un processo di intensa vasodilatazione che interessa l'arteria pudenda e i suoi rami che irrorano i corpi cavernosi tramite le arterie elicine. Mano mano che il sangue affluisce e dilata i sinusoidi, le vene emissorie che drenano il circolo vengono compresse contro l'albuginea, così che la pressione di riempimento aumenta. Nella fase di rigidità la pressione all'interno dei sinusoidi dilatati supera di gran lunga i 150 mm di Hg. La vasodilatazione è promossa e sostenuta da una continua produzione di NO (1) attraverso il ciclo dell'arginina-citrullina catalizzato dalla NO sintetasi che nell'endotelio dei vasi e in alcuni neuroni è costitutivamente presente e attivabile (2, 3). Lo stimolo vasodilatatore principale del circolo pudendo costituito dal parasimpatico, ma non dalla sola acetilcolina. Per prevenire completamente l'erezione non basta l'atropina (4), ma occorre inibire localmente anche la NO sintetasi. L'erezione deriva da una prevalenza della stimolazione parasimpatica su quella simpatica, che tende a vasocostringere e si oppone all'erezione. Per questo motivo una condizione di stress o di

improvviso stato di allarme sono in grado di prevenire e/o interrompere uno stato di erezione completa. Il simpatico può anch'esso mediare la vasodilatazione, con un meccanismo controllato dai centri superiori e mediato da neuroni postgangliari del plesso pelvico splanchnico (5).

Gli stimoli che inducono l'erezione possono essere locali: una sollecitazione diretta dei genitali esterni produce erezione riflessa mediata dall'arco spinale a livello S2-S4 su descritto. Per questo motivo una lesione midollare superiore a questo segmento è in genere compatibile con un'erezione sufficiente alla penetrazione, ancorchè non accompagnata da eiaculazione. Peraltro gli stimoli che nella maggior parte dei casi inducono erezione sono centrali, cioè derivano dai centri superiori che, tramite vie spinali discendenti, controllano la funzione dei neuroni pregangliari simpatici T12-L2 e parasimpatici S2-S4. Questi stimoli derivano da diverse aree cerebrali, sia corticali che sottocorticali, e sono costituiti dalla percezione di immagini o odori la cui capacità ad eccitare sessualmente il maschio ha un significato adattativo (stimoli non condizionati) da immagini e suoni evocatori di fantasie erotiche in genere e da altre contingenze divenute per consuetudine di significato erotico (stimoli condizionati). Gli stimoli di derivazione centrale sono di per sé sufficienti a indurre erezione o capaci di potenziare sollecitazioni tattili periferiche.

A livello centrale esiste un complesso sistema di regolazione del



"drive" sessuale e dell'erezione che coinvolge diversi neuromediatrici (tipicamente: dopamina, noradrenalina, acetilcolina ed NO con funzione attivante; serotonina con funzione inibente) e neuropeptidi (tipicamente: melatonina e ossitocina con funzione attivante; peptidi oppioidi, galanina ed NPY con funzione inibente). La ioimbina, stimolante del tono simpatico centrale in quanto antagonista dei recettori alfa2-adrenergici, è stata a lungo - ed tuttora - utilizzata nella terapia di varie forme di impotenza, con risultati in genere non superiori al placebo.

Stabilito il ruolo fondamentale di NO come vasodilatatore che media l'erezione, occorre aggiungere che NO è l'attivatore fisiologico dell'enzima guanilil ciclasi citoplasmatica, contenuto in neuroni, cellule muscolari lisce e altri organi effettori. NO è un gas con un'emivita di 6 secondi, che dalle cellule che lo producono diffonde liberamente nei tessuti bersaglio, dove appunto attiva la guanilil ciclasi che, a sua volta, catalizza la trasformazione del GTP a GMP ciclico (6). NO prodotto nelle terminazioni parasimpatiche e, forse, dall'endotelio dei vasi del circolo penieno, diffonde nelle cellule muscolari lisce della media dei vasi, e il GMP ciclico ivi prodotto è il vero mediatore della vasodilatazione, ancorchè con un meccanismo ancora non chiarito. Il nitrito di amile, che assunto per inalazione dà luogo alla liberazione sistemica di NO, è stato ed è utilizzato per prolungare l'orgasmo in alcuni ambienti omosessuali, soprattutto in California. Come tutti i nitroderivati organici il nitrito di amile

produce una vasodilatazione generalizzata, abbassa la pressione arteriosa sistemica e induce cefalea specie nei cefalalgici ed emicranici.

L'effetto dello NO è fugace e perchè si mantenga un'erezione completa per un soddisfacente rapporto sessuale occorre un sistema nervoso efficiente e un sistema vascolare integro e sensibile al nitrossido. Il GMP ciclico è rapidamente metabolizzato da una fosfodiesterasi (PDE) che lo trasforma nell'inattivo GMP. Si conoscono 6 tipi principali di PDE, e diversi isoenzimi per ogni tipo. Per esempio, la fosfodiesterasi che catabolizza il ciclico AMP che aumenta la forza di contrazione del cuore (PDE-III) è diversa da quella che catabolizza il GMP ciclico (PDE-V). Per cui si è ritenuto che la ricerca di un composto relativamente specifico nell'inibire una fosfodiesterasi rispetto alle altre costituisca un approccio farmacologico ricco di prospettive.

Meccanismo d'azione del sildenafil: condizioni perché l'effetto possa manifestarsi

Il Sildenafil, principio attivo contenuto nel Viagra, è un inibitore selettivo della fosfodiesterasi tipo 5 (PDE-V, specifica per il GMP ciclico), molto più efficace (7, 8) nel promuovere la vasodilatazione in ambito penieno di altri inibitori selettivi quali il zaprinast (il dipiridamolo, ugualmente selettivo per la PDE-V, non è stato testato).

L'effetto del sildenafil è del tutto assente in un pene denervato ed è antagonizzato da sostanze che inibiscono la NO sintetasi. Questo



dimostra che il Viagra è in grado di potenziare una funzione che deve essere parzialmente presente. Non può sostituirsi ad uno stimolo erogeno, nè trasformare in erogeno uno stimolo che non lo è. Non sostituisce l'innervazione pudenda, ma ne potenzia la funzione se carente. Non agisce se non in presenza di un sistema vascolare sensibile ad NO. Non ha senso prescriverlo in presenza di una funzionalità d'organo normale. Non è elettivo nell'impotenza da ipogonadismo. E' inutile nei soggetti che presentano riduzione o mancanza di libido, ma non turbe dell'erezione (soggetti, cioè, che hanno normali e complete erezioni durante le fasi di sonno REM, ma che non provano desiderio sessuale: o per patologie psichiatriche - tipicamente la depressione maggiore -, o per farmaci - tipicamente certi antidepressivi, certi diuretici, ecc.-, o, semplicemente perchè non provano più alcuna attrazione per il partner abituale).

Va valutata con attenzione e cautela la possibilità di somministrarlo se si sospetta un'impotenza da farmaci. In questa circostanza, la prescrizione di Viagra deve considerare: la diagnosi alla base della terapia in atto, il meccanismo di azione del farmaco, le potenziali interazioni col sildenafil. Tutti aspetti di difficile valutazione poichè attualmente non esiste una letteratura di riferimento.

E' interessante sottolineare che il tessuto cavernoso non contiene soltanto la PDE-V, ma anche la PDE-III, inibita dal GMP ciclico, e la PDE-IV specifica per il ciclico AMP (9). La PDE-III è inibita selettivamente da

amrinone e milrinone e svolge un ruolo importante nella vasodilatazione che produce erezione (10). Potrebbe essere il mediatore dell'erezione da stimolazione simpatica: in questo caso il meccanismo implicato sarebbe sicuramente beta-adrenergico. Il milrinone è efficace in vitro e in vivo nel vasodilatare il tessuto cavernoso umano e nel produrre erezione nell'uomo (10).

Farmacocinetica

Il Sildenafil è completamente assorbito per os, ma ha una biodisponibilità di circa il 40% perchè viene degradato al primo passaggio attraverso intestino-fegato. Si lega a proteine plasmatiche per il 96%, ha un picco massimo in media a un'ora se viene assunto a digiuno e un'emivita plasmatica di circa 3 ore e mezza. Un pasto ricco di grassi ritarda di circa un'ora il raggiungimento del picco e riduce il picco di concentrazione senza che sia modificato l'assorbimento totale.

Il Sildenafil è metabolizzato nel fegato ad un metabolita attivo da diversi isoenzimi del sistema citocromo P450. Sia il prodotto originale che il metabolita attivo hanno pari emivita. Farmaci inibitori dell'enzima P450 ne possono ridurre la clearance: il ketoconazolo ne inibisce il catabolismo per circa il 75%. Anche altri farmaci che inibiscono il citocromo P450 - cimetidina, eritromicina, itraconazolo, ecc. - rallentano il metabolismo del sildenafil aumentandone le concentrazioni plasmatiche. La rifampicina, potenziando l'attività del P450, potrebbe ridurre l'effetto del farmaco.



Attualità

Il metabolismo del sildenafil rallenta nell'anziano ed è ridotto nell'insufficienza epatica e nella insufficienza renale grave (Ccr < 30 ml/min).

Il farmaco viene escreto per l'80% con le feci e il 13% lo si ritrova nelle urine.

Studi clinici

Il sildenafil è stato originariamente sviluppato per il trattamento dell'angina, dimostrando negli studi preliminari un'efficacia piuttosto modesta. I pazienti sottoposti a trattamento segnalavano tuttavia un effetto collaterale inatteso, l'erezione del pene, e ciò ha portato ad approfondire un possibile impiego del farmaco nel trattamento dell'impotenza.

Gli studi clinici pubblicati attestano l'efficacia del sildenafil in diverse forme di ridotta erezione (11, 12). Sono in generale studi comparativi verso placebo su gruppi paralleli, realizzati in doppio cieco per più settimane, in condizioni di vita quotidiana. A dosi comprese tra 25 e 100 mg il sildenafil è risultato statisticamente più efficace del placebo nel favorire la penetrazione e a mantenere l'erezione dopo penetrazione. Dosi superiori ai 100 mg non hanno dimostrato di apportare benefici supplementari, mentre la tossicità del farmaco appare dose-dipendente. Lo studio maggiormente citato, uno studio controllato, in doppio cieco contro placebo, è apparso apparso su *The New England Journal of Medicine* (13), nel maggio di quest'anno. E' stato attuato su 861 soggetti di età superiore ai

18 anni sono stati suddivisi clinicamente come portatori di disturbi dell'erezione di natura psicogena (11%), organica (70%) o mista (18%). Tutti avevano una partner fissa. Durante le prime settimane di trattamento veniva modificato il dosaggio sul singolo soggetto in base alla risposta. Il miglioramento della funzione erettile nella fase di ottimizzazione del dosaggio fu altamente significativo. Il miglioramento nei soggetti con 100 mg in termini di comparsa di erezione raggiunse il 100%. Il 69% dei tentativi di accoppiamento ebbero successo, contro il 22% dei soggetti con placebo. La media di successi mensili fu di 5,9 con sildenafil e di 1,5 con placebo. Il 92% dei soggetti completarono la sperimentazione di 32 settimane. I disturbi più spesso lamentati furono: cefalea, vampate e dispepsia. La conclusione: il sildenafil orale è un trattamento efficace e ben tollerato negli uomini con disturbi dell'erezione.

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati sono cefalea (in analogia con quella da nitroderivati organici, potrebbe colpire preferenzialmente i cefalalgici), vampate di calore al volto e dispepsia. Con meno frequenza sono comparsi: priapismo, congestione nasale, diarrea, capogiri, artralgie e rash cutanei.

Le reazioni avverse rappresentate da cefalea, vampate di calore e congestione nasale indicano che la vasodilatazione indotta dal sildenafil non è confinata solo ai corpi



cavernosi.

Si sono inoltre manifestati, specie alle dosi più elevate, transitori disturbi della vista, generalmente una maggiore intensità dei colori o un'aumentata brillantezza della luce o una visione offuscata e azzurrognola. L'incidenza e l'intensità delle reazioni avverse tende ad aumentare con l'aumentare delle dosi.

Nota

Anche se l'impressione generale è che la sicurezza d'impiego del sildenafil possa essere, al momento, giudicata accettabile, non va tuttavia dimenticato che il numero dei pazienti inclusi negli studi clinici pre-marketing è sempre molto piccolo rispetto al numero di soggetti esposti al farmaco dopo la commercializzazione, e pertanto le reazioni avverse, soprattutto quelle rare, possono essere evidenziate solo quando il farmaco è utilizzato su popolazioni molto ampie. Chi prescrive il farmaco è invitato a segnalare agli organi competenti (Servizio farmaceutico delle Aziende sanitarie territoriali od ospedaliere, Dipartimento per la Valutazione dei Farmaci e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità) l'eventuale comparsa di effetti indesiderati, specie quelli finora non evidenziati dagli studi clinici o nei primi mesi di utilizzo del farmaco negli Stati Uniti.

Controindicazioni

L'effetto indesiderato più temibile durante l'utilizzo di sildenafil è il rischio di ipotensione. Il sildenafil non inibisce selettivamente la PDE-V dei vasi pudendi, ma anche quella di altri distretti vascolari e non. La PDE-V è

anche presente nei vasi polmonari e in altri distretti corporei, per cui l'assunzione di viagra può dar luogo a lieve diminuzione della pressione sistemica. I nitrati vasodilano producendo NO e il loro effetto è potenziato per definizione dal sildenafil, con conseguenze a volte imprevedibili, talora letali. **L'uso del sildenafil è pertanto assolutamente controindicato in associazione con nitrati, a breve o a lunga durata d'azione, sotto qualsiasi forma siano somministrati (transdermica, sublinguale, inalazione, iniettabile: vedi elenco).** Diversi casi di morte a seguito di assunzione di Viagra si sono avuti in pazienti che utilizzavano nitrati organici o ai quali è stata somministrata trinitrina perchè durante il coito avevano accusato dolori precordiali da insufficienza coronarica.

Per questo motivo, la prescrizione del viagra a pazienti cardiopatici o con altri fattori di rischio, per i quali l'attività sessuale sia sconsigliata, è da vietare.

Il sildenafil ha affinità per la PDE retinica, che viene attivata dai fotoni (cioè da stimoli luminosi), e catabolizza il GMP ciclico che stabilizza i neuroni retinici, controllando così la loro soglia di stimolabilità. Questa PDE, inizialmente classificata come PDE-V - ma più recentemente distinta come PDE-VI in quanto retinica - è ridotta in certe forme di degenerazione retinica, come la retinite pigmentosa. Per questo motivo il viagra è controindicato in queste forme cliniche.



L'impiego del sildenafil è infine controindicato nei seguenti gruppi di pazienti portatori di particolari patologie, in quanto in tali condizioni la sua sicurezza non è stata finora indagata: insufficienza epatica grave, soggetti con pressione arteriosa inferiore a 90/50 mmHg, storia recente di ictus o di infarto del miocardio.

Il sildenafil è infine controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti presenti nella compressa (cellulosa, calcio idrogeno fosfato, sodio croscaramelloso, magnesio stearato, ipromellosa, titanio biossido o E171, lattosio, triacetina, lacca di alluminio contenente indaco carminio o E132).

Precauzioni, avvertenze

Diagnosi della disfunzione erettile

E' opportuno effettuare un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile, determinare le cause alla base della patologia e decidere il trattamento più appropriato.

Condizioni cardiovascolari

Poiché esiste un certo grado di rischio associato all'attività sessuale, dovranno essere valutate le condizioni cardiovascolari del paziente prima di iniziare il trattamento della disfunzione erettile.

Deformazione del pene/priapismo

Il sildenafil va utilizzato con molta cautela in pazienti con deformazione anatomica del pene (per es., angolazione, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie) e in pazienti con patologie predisponenti al priapismo

(anemia falciforme, mieloma multiplo, leucemia).

Trattamenti concomitanti

Sicurezza ed efficacia del sildenafil in combinazione con altri trattamenti della disfunzione erettile non sono state testate, per cui associazioni di questo tipo sono da escludersi.

Disturbi emorragici

Non esistono informazioni relative alla sicurezza del sildenafil in pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva, e pertanto il farmaco va utilizzato in tali pazienti con grande cautela.

Pressione del sangue

Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione del sangue che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici (vedi: controindicazioni). L'assunzione del sildenafil da parte di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, alfa-bloccanti, beta-bloccanti: in monoterapia o tra loro associati) non sembra provocare particolare rischi di crisi ipotensive.

Impiego in soggetti la cui attività richiede particolare attenzione

Coloro che assumono Sildenafil devono essere informati che tra gli effetti indesiderati sono segnalati anche episodi di capogiro e disturbi della vista, condizioni che possono influire negativamente sulle capacità di guida o di svolgimento di attività che richiedono particolare attenzione.



Nota

Negli USA, l'informazione pubblica sulla sicurezza del farmaco è stata giudicata complessivamente adeguata da parte medici e di associazioni di consumatori, con l'eccezione dell'Health Research Group dell'associazione Public Citizen. Quest'ultima ha inviato una petizione alla FDA sottolineando, fra l'altro, che nel foglio illustrativo del Viagra americano non sono riportate, come controindicazioni, le condizioni cliniche considerate come criteri di esclusione nelle esistenti sperimentazioni cliniche con sildenafil. In particolare, fra gli stati clinici esclusi figurano: soggetti con pressione arteriosa inferiore a 90/50 o superiore a 170/100; ulcera peptica attiva; qualunque alterazione di rilevanza clinica nei dati di laboratorio; utilizzazione di farmaci anticoagulanti, androgeni, antidepressivi; necessità di aspirina o FANS; storia di retinite pigmentosa; diabete mellito se mal controllato o retinopatia diabetica; un episodio di ictus, di aritmia cardiaca grave o di infarto del miocardio negli ultimi sei mesi; scompenso cardiaco congestizio, angina instabile, ischemia coronarica documentata con ECG. E' utile sottolineare, quantomeno, che sull'uso del Viagra in queste condizioni cliniche non esiste esperienza nè in termini di efficacia nè di sicurezza per il paziente. Va invece ricordato che alcune di queste condizioni costituiscono controindicazioni o speciali avvertenze o precauzioni d'impiego presenti nel foglietto illustrativo del Viagra europeo.

Dosaggio, frequenza

L'efficacia del sildenafil sull'erezione è dose-dipendente e andrebbe valutata per ciascun individuo. Per la maggior parte dei pazienti la dose raccomandata è di 50 mg, da assumere possibilmente un'ora prima dell'attività sessuale (comunque, da mezz'ora a 4 ore prima). In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere ridotta a 25 mg oppure aumentata a 100 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg.

Negli anziani, in seguito a riduzione della clearance del sildenafil, si può avere aumento dei livelli plasmatici del farmaco, per cui conviene ricorrere alla dose da 25 mg (eventualmente da aumentare con cautela in base all'efficacia e alla tollerabilità).

Il sildenafil va utilizzato non più di una volta al giorno.

Forma farmaceutica, modalità di prescrizione e di distribuzione, costo, classificazione.

Viagra (sildenafil citrato) è posto in commercio nelle seguenti confezioni e a questi prezzi:

4 compresse da 25 mg	71.600 lire
8 compresse da 25 mg	143.100 lire
4 compresse da 50 mg	83.500 lire
8 compresse da 50 mg	167.000 lire
4 compresse da 100 mg	100.400 lire
8 compresse da 100 mg	200.800 lire

Per la distribuzione, il farmaco necessita di prescrizione medica e la ricetta è da rinnovare volta per volta.



La prescrizione medica non deve contenere più di due confezioni per ricetta e comunque non complessivamente 16 unità posologiche. La ditta produttrice ha richiesto la classificazione di Viagra in fascia C.

Letteratura consultata:

1. Burnett AL, Lowenstein J, Bredt DS, Chang TSK, Snyder SH (1992) Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 257: 401-403
2. Lams S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T (1992) Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 6348-6352
3. Garthwaite J, Boulton CL (1995) Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu. Rev. Physiol.* 57: 683-706
4. Wagner G, Uhrenoldt A (1980) Blood flow measurement by the clearance method in human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In: Zorogniotti AW, Rossi G (eds) *Vasculogenic impotence. Proceedings of the 1st international conference on corpus cavernosum revascularization.* Thomas Springfield, pp 41-46
5. Janig W, McLachlan EM (1987) Organization of lumbar spinal outflow to the distal colon of pelvic organs. *Physiol. Rev.* 67: 1332-1404
6. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F (1977) Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissues preparations. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA* 74: 3203-3207
7. Chuang AT, Strauss JD, Murphy RA, Steers WD (1998) sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, specifically amplifies endogenous cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle in vitro. *J. Urol.* 160: 257-261
8. Moreland RB, Goldstein I, Traish A (1998) sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci.* 62: PL
9. Taher A, Meyer M, Stief CG, Jonas U, Forssman WG (1997) Cyclic nucleotide phosphodiesterase in human cavernous smooth muscle. *World. J. Urol.* 15: 32-35
10. Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Truss MC, Jonas U (1998) The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue in vitro and in vivo. *J. Urol.* 159: 1390-1393
11. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH (1998) Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA TM) in the treatment of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 10: 69-74
12. Licht MR (1998) sildenafil (Viagra) for treating male erectile dysfunction. *Cleve. Clin. J. Med.* 65: 301-304
13. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicher PA (1998) Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. sildenafil Study Group. *N. Engl. J. Med.* 338: 1397-1404



Da ricordare

- Sildenafil (Viagra) è un farmaco orale dotato di efficacia sintomatica nel trattamento della disfunzione erettile, psicogena od organica che sia; non ha senso utilizzarlo in presenza di una funzionalità d'organo normale.
- Perché il farmaco possa esercitare il suo effetto è necessaria la presenza di un sistema vascolare penieno sensibile al nitrossido e senza alterazioni organiche tali da impedire l'erezione.
- Il farmaco non può sostituirsi ad uno stimolo erogeno, né trasformare in erogeno uno stimolo che non lo è: il suo impiego è inutile in soggetti che presentano riduzione o mancanza di libido (ma non turbe dell'erezione), in assenza cioè di stimolo sessuale.
- Prima di decidere il trattamento più appropriato, devono essere effettuate un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinarne le cause.
- **Per la maggior parte dei pazienti la dose consigliata è 50 mg, da assumere al bisogno (ma comunque non più di una volta al giorno)**, in genere un'ora prima dell'attività sessuale; in base all'efficacia ed alla tollerabilità del farmaco, la dose può essere ridotta a 25 mg oppure aumentata a 100 mg (dose massima raccomandata).
- Dosi superiori ai 100 mg non dimostrano di apportare ulteriori benefici, mentre l'incidenza e l'intensità delle reazioni avverse tende ad aumentare con l'aumentare delle dose del farmaco.
- Il metabolismo del sildenafil rallenta nell'anziano ed è ridotto nell'insufficienza epatica e nella insufficienza renale grave (Ccr=80-80 ml/min) in tali condizioni conviene utilizzare una dose da 25 mg, eventualmente da aumentare con particolare cautela in base all'efficacia e alla tollerabilità del farmaco.
- Farmaci inibitori dell'enzima P450 – ketoconazolo, cimetidina, eritromicina, itraconazolo, ecc. - inibisce il metabolismo del sildenafil aumentandone le concentrazioni plasmatiche (utilizzare la dose da 25 mg).
- L'assunzione di sildenafil da parte di pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi (diuretici, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, alfa-bloccanti, beta-bloccanti: in monoterapia o tra loro associati) non sembra provocare particolare rischi di crisi ipotensive.
- Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati sono cefalea, vampate di calore al volto e dispepsia; meno frequenti: priapismo, congestione nasale, diarrea, capogiri, artralgie, rash cutanei, transitori disturbi della vista.
- Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione del sangue.
- **L'uso del sildenafil è assolutamente controindicato (pericolo di morte) in associazione con nitrati, a breve o a lunga durata d'azione, sotto qualsiasi forma siano somministrati (transdermica, sublinguale, orale, inalazione, iniettabile) vedi elenco tabella X.**
- L'uso del sildenafil è inoltre controindicato in caso di pazienti cardiopatici con gravi disturbi cardiovascolari, in presenza di degenerazione retinica (es., retinite pigmentosa) di insufficienza epatica grave, di pressione arteriosa inferiore a 90/50 mmHg, di storia recente di ictus o di infarto del miocardio.



Attualità

- Il sildenafil va utilizzato con molta cautela in presenza di deformazione anatomica del pene, di patologie predisponenti al priapismo, di disturbi emorragici o di ulcera peptica attiva.
- Sicurezza ed efficacia del sildenafil in combinazione con altri trattamenti della disfunzione erettile non sono state testate, per cui associazioni di questo tipo sono da escludersi.
- Il sildenafil può provocare capogiri e disturbi della vista, effetti indesiderati che possono influire negativamente sulla capacità di guida e sull'uso di macchine in generale

Food and Drug Administration Sicurezza Postmarketing del Sildenafil citrato (Viagra)

Sintesi dei rapporti sui decessi di soggetti utilizzatori di Viagra ricevuti dalla fine marzo a luglio 1998

Dal momento della sua introduzione sul mercato degli Stati Uniti, avvenuta il 27 marzo 1998, fino a fine luglio, sono state prescritte più di 3.600.000 ricette di sildenafil citrato (Viagra). Durante tale periodo, l'FDA ha ricevuto 123 segnalazioni di decessi di pazienti a cui era stato prescritto il farmaco.

Dodici pazienti deceduti sono risultati stranieri, mentre di altri 30 non è stato possibile avere informazioni controllabili. Oltre a ciò, da parte di alcuni segnalatori non si è potuto sapere con certezza se 12 pazienti deceduti avessero assunto il farmaco. In definitiva, la certezza di decesso dopo assunzione di Viagra si riferisce a 69 pazienti. Di questi, la causa di morte non è citata o sconosciuta per 21, due pazienti sono deceduti per ictus, 46 per un evento cardiovascolare (21 per infarto miocardico certo o sospetto, 17 per arresto cardiaco, 4 con sintomi cardiaci, 3 per cardiopatia ischemica, uno per grave ipotensione che ha portato ad arresto cardiaco).

Di 55 soggetti è stata comunicata l'età, che oscillava tra 29 e 87 anni (media 64 anni).

Il dosaggio di Viagra è stato segnalato per 31 pazienti: 26 avevano utilizzato dosi di 50 mg, 3 dosi di 100 mg, a 2 erano state prescritte dosi di 50-100 mg. Dodici individui avevano assunto, per decisione autonoma o perché prescritti, nitroglicerina o un altro nitrato, controindicati se si utilizza Viagra.

E' stato possibile valutare il tempo intercorso tra assunzione di Viagra e decesso, o l'inizio dei sintomi che si sarebbero conclusi con il decesso: 25 (36%) dei 69 pazienti sono morti, o hanno presentato l'inizio dei sintomi che si sarebbero conclusi con la morte, entro 4 - 5 ore dall'uso del Viagra (sono qui compresi 18 decessi avvenuti durante il rapporto sessuale o immediatamente dopo). Tre sono deceduti, o hanno sviluppato i sintomi, più tardi ma nello stesso giorno dell'assunzione del Viagra; 7 pazienti il giorno seguente; 4 due giorni dopo, e due 3-4 giorni dopo il ricorso al farmaco. Di 28 pazienti (41%) non si è potuto stabilire o conoscere il tempo intercorso tra l'ingestione del Viagra e il decesso, o l'inizio dei sintomi che si sarebbero conclusi con il decesso.



51 dei 69 pazienti (74%) presentavano uno o più fattori di rischio riconosciuti per malattie cardiovascolari o cerebrovascolari (ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, diabete, obesità, storia precedente di cardiopatia). Altre tre persone, di cui non era nota l'esistenza di una malattia cardiaca o di altri fattori di rischio, rivelarono gravi alterazioni coronariche all'esame autoptico. Di 5 pazienti è stato segnalato che non presentavano storia precedente di malattia cardiaca o di fattori di rischio.

Ripreso da: <http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/default.htm>

Documento dell'American College of Cardiology (ACC) e dell'American Heart Association (AHA) sull'Uso di Sildenafil (Viagra) in Pazienti a Rischio Cardiovascolare

10 agosto 1998

L'American College of Cardiology (ACC), congiuntamente all'American Heart Association (AHA), sta attualmente elaborando un documento, preparato da esperti, denominato *"Impiego di sildenafil (Viagra) in pazienti a rischio clinico per effetti cardiovascolari"*. Si ritiene che il documento possa essere licenziato nel mese di dicembre. Fino a che non sarà disponibile, possono essere utilizzate delle raccomandazioni provvisorie, predisposte da ACC e AHA al fine di aiutare i medici che si troveranno in presenza di pazienti con problemi cardiaci e che vorranno assumere il Viagra.

Queste istruzioni riflettono lo stato attuale delle conoscenze; esse potranno essere modificate nel prossimo futuro, nel momento in cui si renderanno disponibili nuove documentazioni.

Raccomandazioni per la prescrizione di Viagra a pazienti a rischio clinico per problemi cardiovascolari

Viagra è assolutamente controindicato nei pazienti in terapia cronica con un nitrato, o che utilizzano farmaci a base di nitrato a breve durata d'azione, per il pericolo di sviluppare uno stato ipotensivo potenzialmente letale. Di conseguenza, nitrati e Viagra non devono mai essere assunti contemporaneamente. Oltre a ciò, l'utilizzo di una combinazione di Viagra e di nitrati inalati, come il nitrato di amile o "poppers" (farmaci inalati illecitamente a scopo ricreazionale) potrebbe rivelarsi letale e pertanto deve essere evitato.

Gli effetti cardiovascolari del Viagra possono essere potenzialmente pericolosi per pazienti con determinati profili clinici. I medici devono invitare alla cautela i pazienti che si trovano nelle condizioni di seguito riportate e che stanno prendendo in considerazione la possibilità di assumere Viagra.

- Pazienti con ischemia coronarica non in trattamento con nitrati.
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, pressione del sangue con valore limite basso, volemia con valore limite basso.
- Pazienti sottoposti a complicato trattamento antipertensivo con più farmaci..
- Pazienti trattati con farmaci (per es. eritromicina, cimetidina) o che presentano patologie (per es. insufficienza epatica o renale) che possono prolungare l'emivita del Viagra.

Trattamento delle sindromi ischemiche cardiache acute dopo assunzione di Viagra

- Nel caso in cui un paziente che ha assunto Viagra avverta una condizione riconducibile ad ischemia cardiaca acuta, il medico dovrebbe in primo luogo cercare di stabilire il tempo



intercorso dall'ultima assunzione del farmaco. Manca al momento la prova definitiva, ma è possibile che una riduzione brusca della pressione del sangue possa manifestarsi nelle 24 ore successive all'assunzione di una dose di Viagra. In questo lasso di tempo va evitata la somministrazione di nitrati. Nel caso in cui dopo l'assunzione di Viagra siano stati somministrati dei nitrati, se si rendesse necessario, è essenziale essere in grado di sostenere il paziente mediante rianimazione con fluidi ed agonisti alfa-adrenergici.

- Nei pazienti in cui vi può essere un allungamento dell'emivita del Viagra, come in caso di compromissione della funzionalità renale ed epatica, può rendersi necessario un intervallo di tempo maggiore tra tempo assunzione di Viagra e tempo in cui è possibile somministrare un nitrato.
- Nel caso di pazienti con angina ricorrente lieve dopo utilizzo di Viagra, va preso in considerazione il ricorso ad altri farmaci antianginosi diversi dai nitrati, quali i beta-bloccanti.
- I pazienti utilizzatori di Viagra che dovessero presentare un infarto acuto del miocardio dopo assunzione del farmaco vanno curati nel modo usuale, secondo le linee guida di pratica clinica della ACC/AHA, comprese, se ritenute opportune, l'angioplastica primaria o la trombolisi. L'unica differenza è che, per questi pazienti, i nitrati sono controindicati.
- In pazienti con angina instabile, la terapia dovrebbe includere soltanto farmaci antianginosi che non siano nitrati, aderendo per tutto il resto ai principi stabiliti dalle linee guida di pratica clinica dell'Agency for Health Care Policy and Research. Fino ad ora, non esiste dimostrazione di interazioni significative tra Viagra ed eparina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, narcotici ed aspirina. Questi prodotti possono essere utilizzati se ritenuti appropriati.

Trattamento del paziente ipoteso in conseguenza dell'effetto della combinazione di Viagra e nitrato inavvertitamente assunto

In pazienti che hanno assunto involontariamente Viagra e nitrati, e che presentano quale risposta un grave stato ipotensivo, dovrebbe essere immediatamente interrotti i nitrati e la terapia con nitroprussiato. A seconda delle circostanze cliniche, dovrebbero essere prese in considerazione i seguenti interventi terapeutici, da attuarsi singolarmente o in combinazione:

- Porre il paziente nella posizione di Trendelenburg.
- Attuare rianimazione aggressiva con fluidi.
- Ricorrere con prudenza ad un agonista alfa-adrenergico per via endovenosa, quale fenilefrina (Neosynephrine);
- Utilizzare un agonista alfa- e beta-adrenergico (norepinefrina) per sostenere la pressione del sangue, tenendo ben presente che ciò potrebbe esacerbare o portare ad una sindrome ischemica acuta;
- Eseguire contropulsazione intraaortica.

(Ripreso da: <http://www.acc.org/media/highlights/viagra1.html>)



Quando il Viagra è inutile o non agisce

- Non può sostituirsi ad uno stimolo erogeno, nè trasformare in erogeno uno stimolo che non lo è.
- Non agisce se non in presenza di un sistema vascolare sensibile allo NO.
- Non è elettivo nell'impotenza da ipogonadismo.
- E' inutile nei soggetti che presentano riduzione o mancanza di libido, ma non turbe dell'erezione
- Va valutata con attenzione e cautela la possibilità di somministrarlo se si sospetta un'impotenza da farmaci.

Controindicazioni

1. L'uso del sildenafil è assolutamente controindicato in associazione con nitrati, a breve o a lunga durata d'azione, sotto qualsiasi forma siano somministrati (transdermica, sublinguale, inalazione, iniettabile).
2. La prescrizione del sildenafil è controindicata in pazienti cardiopatici o con altri fattori di rischio, per i quali l'attività sessuale sia sconsigliata.
3. Il sildenafil è controindicato in certe forme di degenerazione retinica, come la retinite pigmentosa.
4. L'impiego del sildenafil è controindicato nei seguenti gruppi di pazienti portatori di particolari patologie: insufficienza epatica grave, soggetti con pressione arteriosa inferiore a 90/50 mmHg, storia recente di ictus o di infarto del miocardio.
5. Il sildenafil è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti presenti nella compressa (cellulosa, calcio idrogeno fosfato, sodio croscaramelloso, magnesio stearato, ipromellosa, titanio biossido o E171, lattosio, triacetina, lacca di alluminio contenente indaco carminio o E132).

Effetti collaterali

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati sono:

- cefalea
- vampate di calore al volto
- dispepsia



Con meno frequenza sono comparsi:

- priapismo
- congestione nasale
- diarrea
- capogiri
- artralgie
- rash cutanei

Si sono inoltre manifestati, specie alle dosi più elevate:

- transitori disturbi della vista, generalmente una maggiore intensità dei colori o un'aumentata brillantezza della luce o una visione offuscata e azzurrognola.

Nota: l'incidenza e l'intensità delle reazioni avverse tende ad aumentare con l'aumentare delle dosi.

Precauzioni, avvertenze

Diagnosi della disfunzione erettile

E' opportuno effettuare un'attenta anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile, determinare le cause alla base della patologia e decidere il trattamento più appropriato.

Condizioni cardiovascolari

Poiché esiste un certo grado di rischio associato all'attività sessuale, dovranno essere valutate le condizioni cardiovascolari del paziente prima di iniziare il trattamento della disfunzione erettile.



Deformazione del pene/priapismo

Il sildenafil va utilizzato con molta cautela in pazienti con deformazione anatomica del pene (per es., angolazione, fibrosi cavernosa, malattia di Peyronie) e in pazienti con patologie predisponenti al priapismo (anemia falciforme, mieloma multiplo, leucemia).

Trattamenti concomitanti

Sicurezza ed efficacia del sildenafil in combinazione con altri trattamenti della disfunzione erettile non sono state testate, per cui associazioni di questo tipo sono da escludersi.

Disturbi emorragici

Non esistono informazioni relative alla sicurezza del sildenafil in pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva, e pertanto il farmaco va utilizzato in tali pazienti con grande cautela.

Impiego in soggetti la cui attività richiede particolare attenzione

Coloro che assumono devono essere informati che tra gli effetti indesiderati sono segnalati anche episodi di capogiro e disturbi della vista, condizioni che possono influire negativamente sulle capacità di guida o di svolgimento di attività che richiedono particolare attenzione.



SPECIALITÀ MEDICINALI CONTENENTI NITRATI

SPECIALITÀ	CONFEZIONI	FASCIA PTN
Nitroglicerina		
Ade-sitrin	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg	A
Ade-sitran	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg	A
Deponar	15 sistemi transdermici 5 mg	A
Deposit	15 sistemi transdermici 10 mg	A
Depozat	15 sistemi transdermici 15 mg/24 ore	A
Minitran	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg	A
Minitran	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg	A
Munitran	«15» 15 sistemi transdermici 15 mg	A
Natrospray	soluzione aerosol 18 ml	C
Nitradiss	15 sistemi transdermici 320 mg	C
Nitradisc	15 sistemi transdermici 160 mg	C
Nitrocor	ung. 40 g 2% et. stranga	C
Nitroderm Tis	«15» 15 sistemi transdermici 15 mg	A
Nitroderm Tis	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg	A
Nitroderm Tis	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg/A	A
Nitro-Dur	«7,5» 15 sistemi transdermici 7,5 mg/24 h	A
Nitro-Dur	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg/24 h	A
Nitro-Dur	«15» 10 sistemi transdermici 15 mg/24 h	A
Nitro-Dur	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg/24 h	A
Nitro-Dur	«2,5» 15 sistemi transdermici 2,5 mg/24 h	C
Nitroglicerina Car	15 sistemi transdermici 10 mg/24 h	A
Nitroglicerina Car	15 sistemi transdermici 15 mg/24 h	A
Nitroglicerina Car	15 sistemi transdermici 5 mg/24 h	A
Nitrong	«ritardo» 50 compresse	C
Nitrosolan	«15» 15 sistemi transdermici 15 mg	A
Nitrosylor	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg	A
Nitrosylor	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg	A
Suscard	50 compresse mg 2,5	C
Top Nitro	«15» 10 sistemi transdermici	A
Top-Nitro	«2,5» 15 sistemi transdermici	C
Top-Nitro	«10» 15 sistemi transdermici 10mg	A
Top-Nitro	«7,5» 15 sistemi transdermici 7,5mg	A
Top-Nitro	«5» 15 sistemi transdermici 5mg	A
Triinipias	«15» 15 sistemi transdermici 15 mg	A
Triinipias	«5» 15 sistemi transdermici 5 mg	A
Triinipias	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg	A
Tro-nitrina	70 confetti 0,3 mg	A
Venitran	«15» 15 sistemi transdermici 15 mg/24 h	A
Venitran	«15» 15 sistemi transdermici 5 mg/24 h	A
Venitran	«10» 15 sistemi transdermici 10 mg/24 h	A
Pentaeritrile tetranitrato		
Perinate	«sincronizzato» 50 compresse 80 mg	A
Isosorbide dinitrato		
Carvasin	50 compresse 40 mg	A
Carvasin	50 compresse sublinguali 5 mg	A
Carvasin	50 compresse 10 mg	C



MINISTERO DELLA SANITÀ
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE
DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

*bollettino
informazione
sui farmaci*

ANNO V - BIMESTRALE N. 3/98

Attualità



Attualità

SPECIALITÀ	CONFEZIONI	FASCIA PTN
Diniket	1 Flac. infusione 0,05% 50 ml	C
Diniket	-retard- 40 compresse 40 mg	A
Diniket	50 compresse 10 mg	C
Diniket	-retard- 40 compresse 20 mg	C
Diniket	Lacoste infusione 0,1% 50 ml	C
Diniket	40 compresse 20 mg	C
Diniket	-retard- 30 capsule 20 mg	C
Nitrosomace	10 riserve 10 x 5 mg	A
Nitrosorbide	retard 40 capsule	C
Nitrosorbide	50 compresse 10 mg	A
Nitrosorbide	retard- 40 capsule 40 mg	A
Eritrile tetranitrato		
Cardilate	50 compresse divisibili 10 mg	A
Isosorbide mononitrato		
Diesis	retard 30 capsule 40 mg	A
Diesis	retard 30 capsule 60 mg	A
Diesis	retard 30 capsule 20 mg	A
Durozatem	30 compresse rilascio controllato 60 mg	A
Elan	-20- 50 compresse 20 mg	A
Elan	-multitabs- 30 compresse 60 mg	C
Elan	-retard- 30 capsule 50 mg	A
Elan	-40- 30 compresse 40 mg	A
Ismo	-difitabs- 30 compresse 40 mg	A
Ismo	-20- 50 compresse 20 mg	A
Kiton	30 compresse multitabs 60 mg	A
Kiton	50 compresse div. conv. regol. 50 mg	A
Kiton	30 compresse divisibili 40 mg	A
Kiton	50 compresse 20 mg	A
Leicester	retard 30 capsule 60 mg	A
Leicester	retard 30 capsule 40 mg	A
Leicester	retard 50 capsule 20 mg	A
Miodilat	-40- 30 compresse 40 mg	A
Miodilat	-20- 50 compresse 20 mg	A
Miodilat	-retards- 30 capsule 50 mg	A
Monocinque	-retards- 30 capsule 50 mg	A
Monocinque	50 compresse 20 mg	A
Monocinque	-retards- 30 capsule 80 mg	A
Monocinque	30 compresse 40 mg	A
Monoket	-multitabs- 30 compresse 60 mg	C
Monoket	-retard- 30 capsule 50 mg	A
Monoket	-40- 30 compresse 40 mg	A
Monoket	50 compresse 20 mg	A
Nitralta	30 compresse divisibili	C
Nitrand	-retards- 30 compresse 40 mg	C
Nitrex	30 capsule rilascio controllato 60 mg	A
Nitrex	30 capsule rilascio controllato 30 mg	A
Nitrex	50 capsule rilascio controllato 20 mg	A
Orasorbil	-retard- 30 capsule 50 mg	A
Orasorbil	-retards- 30 capsule 60 mg	A
Orasorbil	-retards- 30 capsule 40 mg	A



Attualità

SPECIALITÀ	CONFEZIONI	FASCIA PTN
Resamin	30 compresse 40 mg	C
Resamin	50 compresse 20 mg	C
Vasdiat	30 capsule rilascianti controllo 50 mg	A
Tenitramina		
Tenitram	50 compresse 30 mg	A
Tenitram	60 compresse 2,5 mg	C
Isosorbide dinitrato+pentaeritrite tetranitrato		
Sinonitrat	40 capsule	I C
Sodio nitroprusciato		
generico	1ml 100 mg ev	H

*Si segnala che è in commercio anche l'impiego di sostanze illecite contenenti nitrito d'ammonio e in particolare
due tipi di piperno a base di amido nitroso o nitrito (compresi i "poppers") e quelli a base di butilnitrito.*