

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil STADA 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sildenafil STADA 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sildenafil STADA 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg sildenafilia (sitraattina).
Yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg sildenafilia (sitraattina).
Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg sildenafilia (sitraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 72,9 mg laktoosimonohydraattia, 0,2 mg glukoosia, 0,004 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa ja 0,1 mg soijalesitiiniä.

Yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 145,8 mg laktoosimonohydraattia, 0,4 mg glukoosia, 0,008 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa ja 0,2 mg soijalesitiiniä.

Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,6 mg laktoosimonohydraattia, 0,8 mg glukoosia, 0,02 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa ja 0,5 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sildenafil STADA 25 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 8 mm.

Sildenafil STADA 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 10 mm.

Sildenafil STADA 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 12 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sildenafil Stada on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoitoon. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Stada toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa. Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 100 mg:aan tai laskea 25 mg:aan. Suurin suositeltu annos on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Sildenafilin otettuna samanaikaisesti ruoan kanssa saattaa viivästyttää lääkkeen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (≥ 65 vuotta).

Munuaisten vajaatoiminta

Kohdan "Käyttö aikuisilla" annossuosituksia voidaan soveltaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin (kreatiniinipuhdistuma 30 – 80 ml/min).

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan, jos tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esim. kirroosi) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan, jos tarpeen.

Pediatriset potilaat

Sildenafilia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille.

Käyttö potilailla, jotka ottavat jotain muuta lääkettä

Potilailla, jotka samanaikaisesti saavat CYP3A4-estäjiä, tulisi harkita 25 mg:n aloitusannosta. Poikkeuksena ritonaviiri (ks. kohta 4.4 sekä kohta 4.5), jonka kanssa sildenafilin yhteiskäyttöä ei suositella.

Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajalääkitystä saavilla potilailla, on potilaan alfasalpaajalääkityksen oltava vakiintunutta ennen sildenafilihoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sildenafil Stada sisältää soijalesitiiniä. Ei saa käyttää potilaille, jotka ovat yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle.

Typpioksidisyklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP) -systemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu lisäävän nitraattien verenvainetta alentavaa vaikutusta; sen vuoksi sen samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on kontraindisoitu.

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafilin, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, myöskään sildenafilia, ei pitäisi antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esim. potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus kuten epästabili rintakipu tai vaikea sydämen vajaatoiminta).

Sildenafilii on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyykö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4).

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä ja siksi sen käyttö näille potilaille on kontraindisoitu: Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, alhainen verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg), äskettäinen aivohalvaus tai sydäninfarkti, tai perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus kuten *retinitis pigmentosa* (pienellä osalla näistä potilaista on verkkokalvon fosfodiesteriäasin geneettinen häiriö).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus on syytä suorittaa erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi ennen kuin lääkehoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaariset riskitekijät

Ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan, lääkärin tulee arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy tietynasteinen sydänkohtausriski. Sildenafililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1). Ennen sildenafilin määräämistä lääkärin tulee huolellisesti arvioida voisiko potilaille, joilla on tiettyjä taustatekijöitä, aiheutua haittavaikutuksia kyseisistä vasodilatoivista vaikutuksista, erityisesti seksuaalisen aktiivisuuden yhteydessä. Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma (esim. aorttaläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia) tai ne potilaat, joilla on harvinainen usean järjestelmän rappeumaoireyhtymä (multiple system atrophy), joka ilmenee vaikeana verenpaineen autonomisen säätelyn häirönä, ovat herkempiä vasodilatoiville aineille.

Sildenafilii lisää nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Markkinoille tulon jälkeen sildenafilin käytön on raportoitu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat kuten sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIAkohtaus, hypertensio ja hypotensio. Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Useimmat raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdyntän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia raportoitiin pian sildenafilin ottamisen jälkeen vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. Sitä, liittyvätkö nämä tapahtumat suoranaisesti edellä mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin, on mahdotonta ratkaista.

Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava erektiohäiriölääkkeitä, myös sildenafilia käytettäessä, kun hoidetaan erektiohäiriötä potilailla, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipeli myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitäisi hakeutua välittömästi lääkäriin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudosaivaurio ja pysyvä potenssin menetys.

Yhteiskäyttö muiden PDE5:n estäjien tai erektiohäiriön hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kanssa
Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien ja muiden sildenafilia sisältävien pulmonaalihypertension

hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tai erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Sen vuoksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Vaikutukset näkökykyyn

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on spontaanisti raportoitu esiintyneen näkökentän puutoksia (ks. kohta 4.8). Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu sekä spontaanisti että havainnointitutkimuksessa esiintyneen harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) (ks. kohta 4.8). Jos potilailla ilmenee jokin äkillinen näkökentän puutos, heitä on kehoitettava lopettamaan sildenafilin käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa

Sildenafilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö alfasalpaajien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin annossa potilaalle, joka käyttää alfasalpaajaa, koska näiden lääkeaineiden yhteisäito voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota (ks. kohta 4.5). Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta. Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajaa saavan potilaan tulisi olla hemodynaamisesti stabiili ennen sildenafilihoidon aloittamista. Sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella on harkittava (ks. kohta 4.2). Lisäksi lääkärin tulisi antaa potilaalle toimintaohjeet ortostaattisen hypotension oireiden varalta.

Vaikutus verenvuotoon

Ihmisten verihituleilla suoritetuissa *in vitro* -tutkimuksissa sildenafilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin (typen oksidien luovuttaja) antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotain verenvuototauteja tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Siksi sildenafilia tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiärvioinnin jälkeen.

Naiset

Sildenafil Stada -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Apuaineet

Sildenafil Stada sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sildenafil Stada sisältää glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sildenafil Stada sisältää uuskokkiinia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro -tutkimukset:

Sildenafil metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 3A4 (enimmäkseen) ja -isoentsyymien 2C9 (vähäisessä määrin) kautta. Siksi näiden isoentsyymien estäjät voivat vähentää sildenafilin puhdistumaa ja näiden isoentsyymien indusoijat voivat lisätä sildenafilin puhdistumaa.

In vivo -tutkimukset:

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sildenafilin puhdistuma väheni, kun sildenafilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin, erytromysiinin tai simetidiinin) kanssa.

Vaikka haittatapahtumien määrä ei lisääntynyt näillä potilailla, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä on syytä harkita annettaessa sildenafilia potilaille, jotka saavat samaan aikaan CYP3A4:n estäjiä.

HIV-proteasain estäjän ritonaviirin (erittäin voimakas P450:n estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö nosti sildenafilin huippupitoisuutta (C_{max}) 300 % (nelinkertaiseksi) ja sen pitoisuuspinta-alaa (AUC) 1 000 % (11-kertaiseksi), kun ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafilin pitoisuus plasmassa oli yhä noin 200 ng/ml, kun pelkkää sildenafilia käytettäessä sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä on yhdenmukaista ritonaviirin useisiin P450:n substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Sildenafilii ei vaikuttanut ritonaviirin farmakokinetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella sildenafilin yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4), eikä sildenafilin enimmäisannos saa missään tilanteessa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin aikana.

HIV-proteasain estäjän sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö nosti sildenafilin C_{max} -arvoa 140 % ja sen AUC-arvoa 210 % kun sakinaviirin annos oli 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafilii ei vaikuttanut sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafilia annettiin 100 mg:n kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan), sildenafilin systeeminen altistus (AUC) suureni 182 prosenttia. Terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa atsitromysiinilla (500 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan) ei todettu vaikutuksia sildenafilin tai sen päämetaboliitin AUC-, C_{max} - tai T_{max} -arvoon, eliminaation nopeusvakioon tai puoliintumisaikaan. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, nosti terveillä vapaaehtoisilla sildenafilin pitoisuutta plasmassa 56 prosenttia, kun sitä annettiin yhdessä sildenafilin (50 mg) kanssa.

Greippimehu estää heikosti CYP3A4:n toimintaa suolen seinämässä ja voi nostaa jonkin verran sildenafilin pitoisuutta plasmassa.

Antasidit (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) eivät kerta-annoksena vaikuttaneet sildenafilin hyötyosuuteen.

Vaikka spesifejä yhteisvaikutustutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei seuraavien lääkeaineiden ja sildenafilin samanaikainen käyttö vaikuttanut sildenafilin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini ja fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja trisykliset antidepressiivit), tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit, loop-diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, beetasalpaajat tai CYP450:n indusioijat (kuten rifampisiini ja barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteliinantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusioija, CYP2C9:n indusioija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusioija), annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) annettiin samanaikaisesti sildenafilin (annos 80 mg kolmesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa) kanssa, sildenafilin AUC väheni 62,6 % ja C_{max} vastaavasti 55,4 %. Siksi samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n indusioijan, kuten rifampisiinin, annon odotetaan aiheuttavan vielä suurempaa laskua sildenafilin pitoisuuteen plasmassa.

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi se

voi aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia sildenafilin kanssa.

Sildenafilin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset:

Sildenafil on sytokromi P450:n isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (IC₅₀ > 150 µM) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että sildenafil vaikuttaa niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositeltuja annoksia käytettäessä sildenafilin huippupitoisuus plasmassa on noin 1 µM.

Sildenafilin ja ei-spesifisten fosfodiesterasiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyramidolin, välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset:

TyppioksidicGMP-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu voimistavan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tästä syystä sen samanaikainen käyttö typpioksidin luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3) on vasta-aiheista.

Riosiguaatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen, kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkimuksessa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafilin, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sildenafilin samanaikainen anto alfasalpaajahoidon saavalle potilaalle voi aiheuttaa oireista hypotensiota joillekin herkille yksilöille. Oireet ilmenevät todennäköisimmin neljän tunnin kuluessa sildenafilin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääkelääkeyhteisvaikutustutkimuksessa potilaille, joiden hyvälaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), annettiin samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) ja sildenafilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg).

Näissä tutkimusryhmissä todettiin, että makuuasennossa mitattuina systolinen ja diastolinen verenpaine alenivat lisää keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa mitattu verenpaine aleni lisää keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun säännöllistä doksatsosiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafilia ja doksatsosiinia, joillakin potilailla raportoitiin symptomaattista ortostaattista hypotensiosta. Potilailla ilmeni myös heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta, mutta ei pyörtymisiä.

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todettu annettaessa sildenafilia (50 mg) samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa. Molemmat aineet metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

Sildenafilin (50 mg) ei vahvistanut asetyylisalisyylihapon (150 mg) vuotoaikaa pidentävää vaikutusta.

Sildenafilin (50 mg) ei vahvistanut alkoholin verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla, kun veren maksimialkoholipitoisuus oli keskimäärin 80 mg/dl.

Seuraavien verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafilia saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista: diureetit, beetasalpaajat, ACEestäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, verenpainelääkkeet (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuronien salpaajat, kalsiuminestäjät ja alfasalpaajat. Eräissä spesifissä yhteisvaikutustutkimuksissa, jossa sildenafilia (100 mg) annettiin samanaikaisesti amlodipiinin kanssa verenpainepotilaille, makuuasennossa mitattu systolinen verenpaine aleni lisää 8 mmHg. Vastaavasti makuuasennossa mitattu diastolinen verenpaine aleni lisää 7 mmHg. Nämä verenpainelukemien lisäalennemat olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafilia saaneilla

terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafilii (100 mg) ei vaikuttanut sakinaviiriin ja ritonaviiriin (HIV-proteasiin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä sildenafiliinin anto vakaassa tilassa (80 mg x 3/vrk) aiheutti 49,8 % nousun bosentaanin (125 mg x 2/vrk) kokonaisaltistuksessa (AUC) ja vastaavasti 42 % nousun bosentaanin huippupitoisuudessa C_{max} .

Sildenafililikerta-annoksen lisäämiseen sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoidon vakaassa tilassa liittyi verenpainetauti sairastavilla potilailla merkittävästi suurempaa verenpaineen alenemista verrattuna pelkästään sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän käyttöön. Sen vuoksi sildenafiliinin aloittamisessa potilaille, jotka saavat sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoitoa, pitää olla varovainen.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Sildenafilii ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana oleville tai imettäville naisille.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa suun kautta annetulla sildenafiliilla ei todettu olevan oleellisia haittavaikutuksia.

Terveille vapaaehtoisille annettu 100 mg:n oraalinen kerta-annos sildenafiliia ei vaikuttanut siittiöiden liikkuvuuteen tai rakenteeseen (ks. kohta 5.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sildenafiliilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Sildenafiliilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu huimausta ja näköhäiriöitä. Potilaiden on syytä tarkkailla sildenafilista saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafilitablettien turvallisuusprofiili perustuu 74 lumekontrollidusta kliinisestä kaksoissokkotutkimuksesta saatuihin tietoihin 9 570 potilaasta. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafiliilla hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumotus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus, heitehuimaus, pahoinvointi, kuumat aallot, näköhäiriöt, syanopsia ja hämärtynyt näkö.

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta yli kymmenen vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu myyntiluvan haltijalle eikä siten viety turvallisuustietokantaan, haittojen esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti määrittää.

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin (hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)) kaikki lääketieteellisesti merkittävät haittavaikutukset, joita sildenafiliilla ilmeni kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan

alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lääke tieteellisesti merkittävät haettavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä, sekä lääke tieteellisesti merkittävät haettavaikutukset, joita on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä haettavaikutus seurannassa.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektiot</i> | | | Nuha | |
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | | | Yliherkkyys | |
| <i>Hermosto</i> | Päänsärky | Heitehuimaus | Uneliaisuus, hypestesia | Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus*, kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtäminen |
| <i>Silmät</i> | | Värinäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö | Kyynelinten häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, kirkkaus, sidekalvotulehdus | Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION)*, verisuonitukos verkkokalvossa*, verkkokalvoverenvuoto, arterioskleroottinen retinopatia, verkkokalvosairaus, glaukooma, näkökenttäpuutos, diplopia, näöntarkkuuden heikkeneminen, myopia, astenopia, lasiaiskellujat, värikalvon häiriö, mydriaasi, valorenkaiden näkeminen, silmäedeema, silmän turpoaminen, silmähäiriö, sidekalvon hyperemia, silmäärsytys, epänormaali tuntemus silmässä, silmäluomiturvotus, kovakalvon värimuutos |
| <i>Kuulo ja tasapainoelin</i> | | | Kiertohuimaus, korvien soiminen | Kuuroutuminen |
| <i>Sydän</i> | | | Takykardia, sydämentykytykset | Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö* |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen |
|------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | | | | eteisvärinä, epästabili angina pectoris |
| <i>Verisuonisto</i> | | Kasvojen punoitus ja kuumoitus, kuumat aallot | Kohonnut verenpaine, matala verenpaine | |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | | Nenän tukkoisuus | Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus | Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | | Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt | Ruokatorven reflukstitauti, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen | Suun hypestesia |
| <i>Iho ja ihonalainen kudokset</i> | | | Ihottuma | Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi* |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | | | Lihaskipu, raajakipu | |
| <i>Munuaiset ja virtsatie</i> | | | Hematuria | |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | | | | Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, pitkittynyt erektio |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | | | Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne | Ärtyisyys |
| <i>Tutkimukset</i> | | | Kiihtynyt sydämensyke | |

* Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

** Värinäön vääristymät: Kloropsia, kromatopsia, syanopsia, erytropia ja ksantopsia.

*** Kyynelelinten häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelneesten erityminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Kerta-annostutkimuksissa, joissa vapaaehtoisille tutkittaville annettiin sildenafilia enintään 800 mg:n annos, haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin pienempiä annoksia saaneilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vaikeusaste lisääntyivät. 200 mg:n annos ei lisännyt tehoa, mutta haittavaikutusten (päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumotus, heitehuimaus, ruoansulatushäiriöt, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuus lisääntyi.

Hoito

Yliannostustapauksessa on annettava tarpeen mukaan tavanmukaista peruselintoimintoja ylläpitävää hoitoa. Munuaisdialyysi ei oletettavasti lisää munuaispuhdistumaa, koska sildenafili sitoutuu voimakkaasti plasmaproteiineihin eikä eliminoidu virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeit; erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE03.

Vaikutusmekanismi

Sildenafili on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä veren virtausta siittimeen ja korjaa heikentynyttä erektiota.

Seksuaalisen stimulaation aikana paisuvaiskudoksessa vapautuva typpioksidi liittyy fysiologiseen mekanismiin, joka saa aikaan siittimen erektion. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin, mikä johtaa suurentuneeseen syklisten guanosinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuuteen. Tämä aiheuttaa siittimen paisuvaiskudoksen sileiden lihasten relaksaation ja vapauttaa verenvirtauksen paisuvaiskudokseen.

Sildenafili on potentti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesteraasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on pilkkoa cGMP:tä paisuvaiskudoksessa. Sildenafili vaikuttaa erektiossa paikallisesti. Sildenafililla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidi/cGMP-systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation yhteydessä, sildenafili estää PDE5:n toiminnan, mikä nostaa cGMP:n pitoisuutta paisuvaiskudoksessa. Tästä syystä seksuaalista stimulaatiota tarvitaan sildenafilin aiotun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafilin estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka osallistuu erektioprosessiin. Sildenafili estää PDE5:tä voimakkaammin kuin muita tunnettuja fosfodiesteraaseja. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 10-kertainen verrattuna PDE6:een, joka osallistuu fototransduktioon verkkokalvossa. Suurimpina suositteluna annoksina annetun sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 80-kertainen verrattuna PDE1:een ja yli 700-kertainen verrattuna PDE2:een, PDE3:een, PDE4:ään, PDE7:ään, PDE8:aan, PDE 9:ään, PDE10:een ja PDE11:een. Mikä merkittäväntä, sildenafilin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn osallistuva cAMP-spesifinen fosfodiesteraasi-isoformi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahden kliinisen tutkimuksen nimenomaisena tarkoituksena oli arvioida aikaa, joka kuluu sildenafilin ottamisesta sen aikaansaamaan erektioon seksuaalisen stimulaation yhteydessä. Siittimen pletysmografiatutkimuksessa (RigiScan) potilaat, jotka nauttivat sildenafilia tyhjän vatsaan, siitin saavutti sukupuoliyhdyntään riittävän 60-prosenttisen jäykkyyden keskimäärin 25 minuutissa (aikaväli oli 12–37 minuuttia). Toisessa RigiScan-tutkimuksessa sildenafili sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafililä laskee verenpainetta lievästi ja ohimenevästi, millä ei useimmiten ole kliinistä merkitystä. Suun kautta annettu 100 mg:n sildenafiliannos alensi makuuasennossa mitattua systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpaineessa oli 5,5 mmHg. Nämä verenpainemuutokset ovat yhdenmukaisia sildenafilin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa sileän lihaksen kohonnut cGMP-taso. Kun terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin suun kautta enintään 100 mg:n kerta-annos sildenafiliä, vaikutukset EKG:hen eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin suun kautta annetun 100 mg:n sildenafilikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:llä vaikeaa sepelvaltimotautia sairastaneella potilaalla (yli 70 %n ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa aleni lähtötilanteesta 7 % ja diastolinen verenpaine 6 %. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine aleni 9 %. Sildenafililä ei vaikuttanut sydämen minuuttitilavuuteen eikä heikentänyt verenvirtausta ahtaautuneissa sepelvaltimoissa.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasisuskokeessa tutkittiin 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät säännöllisesti angina pectoriksen hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita (pois lukien nitraatit). Tulokset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä eroja rintakivun ilmaantumiseen kuluvaan ajassa sildenafilin ja lumelääkkeen välillä.

Joillakin tutkittavilla havaittiin Farnsworth-Munsell 100 -sävytestissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erotuskyvyssä (sininen/vihreä) yhden tunnin kuluttua 100 mg:n annoksesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei enää ollut havaittavissa. Tämä muutos värisävyjen erotuskyvyssä liittyy oletettavasti estovaikutukseen, joka sildenafililällä on verkkokalvon fototransduktiokaskadiiniin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafililä ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Suppeassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafiliä kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin kartta, värien erotuskyky liikennevalostimulaatiossa, Humphrey-perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

Kun sildenafiliä annettiin 100 mg:n kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille, siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu muutoksia (ks. kohta 4.6).

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Sildenafiliä on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8 000 19–87-vuotiaalle potilaalle. Tutkimuksissa olivat edustettuina seuraavat potilasryhmät: iäkkäät potilaat (19,9 %), verenpainetautipotilaat (30,9 %), diabetespotilaat (20,3 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (5,8 %), hyperlipidemiapotilaat (19,8 %), selkäydinvammapotilaat (0,6 %), masennusta sairastavat potilaat (5,2 %), potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7 %) tai eturauhasen radikaalileikkaus (3,3 %). Seuraaviin ryhmiin kuuluvien potilaiden määrä oli vähäinen, tai kyseisen ryhmän potilaita ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on tehty lantion alueen leikkaus tai jotka ovat saaneet sädehoitoa, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä eräitä kardiovaskulaarisairauksia sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

Tutkimuksissa, joissa käytettiin kiinteää annostusta, potilaista 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) ja 82 % (100 mg) ilmoitti hoidon parantaneen erektiota, kun lumelääkettä käyttäneessä ryhmässä osuus oli 25 %. Kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa sildenafililäkäytön keskeyttäneiden osuus oli vähäinen ja samaa luokkaa kuin lumelääkettä käyttäneessä ryhmässä. Kun otetaan huomioon kaikki kliiniset tutkimukset, erektioiden paranemisesta ilmoittaneiden potilaiden osuus potilasryhmittäin oli seuraava: potilaat, joilla oli psykogeenisiä erektiohäiriöitä (84 %), potilaat, joilla oli sekalaisia erektiohäiriöitä (77 %), potilaat, joilla oli elimellisiä erektiohäiriöitä (68 %), iäkkäät potilaat (67 %), diabetespotilaat (59 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (69 %), verenpainepotilaat (68 %), TURP-potilaat (61 %), eturauhasen radikaalileikkauspotilaat (43 %), selkäydinvammapotilaat (83 %), masennuspotilaat (75 %). Sildenafilin teho ja turvallisuus säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sildenafiliin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa erektiohäiriöiden hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Suun kautta tyhjään vatsaan annetun sildenafiliinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 – 120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia). Suun kautta annetun sildenafiliinin absoluuttinen hyötöosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25 – 63 %). Suositeltuja annoksia (25 - 100 mg) käytettäessä suun kautta otetun sildenafiliinin AUC- ja C_{\max} -arvot kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafiliinin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (T_{\max}) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja C_{\max} - arvo pienenee keskimäärin 29 %.

Jakautuminen

Sildenafiliinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg:n annoksen jälkeen sildenafiliinin suurin keskimääräinen kokonaispitoisuus plasmassa on noin 440 ng/ml (CV 40 %). Sildenafilii (ja sen tärkein kiertävä metaboliitti, N-desmetyyli) sitoutuu plasman proteiineihin 96-prosenttisesti, vapaan sildenafiliinin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen ei riipu lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

Terveillä vapaaehtoisilla vähemmän kuin 0,0002 % (keskimäärin 188 ng) sildenafiliinin 100 mg:n kerta-annoksesta löytyi ejakulaatiosta 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Biotransformaatio

Sildenafilii metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4:n (pääreitti) ja CYP2C9:n (sivureitti) välityksellä. Sildenafiliinin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafiliinin N-demetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samankaltainen fosfodiesterasiselektiivisyyden profiili kuin sildenafiliinilla, ja sen *in vitro* -voimakkuus PDE5:n suhteen on noin 50 % pienempi kuin kanta-aineella. Tämän metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin 40 % sildenafiliinin pitoisuuksista. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin neljä tuntia.

Eliminaatio

Sildenafiliinin kokonaispuhdistuma on 41 l/h ja tästä seuraava terminaalinen puoliintumisaika 3 – 5 h. Sekä suun kautta että laskimonsisäisesti annettu sildenafilii erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 80 % suun kautta annetusta annoksesta) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (noin 13 % suun kautta annetusta annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Iäkkäät

Sildenafiliiinipuhdistuma pieneni terveillä iäkkäillä (vähintään 65-vuotiaat) vapaaehtoisilla tutkittavilla, minkä seurauksena sildenafiliinin ja sen aktiivisen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat noin 90 % suuremmat kuin terveillä nuoremmilla vapaaehtoisilla (18 – 45-vuotiaat). Iästä johtuvat erot sildenafiliinin sitoutumisessa plasman proteiineihin suurensivat vapaan sildenafiliinin pitoisuutta vastaavasti noin 40 %.

Munuaisten vajaatoiminta

50 mg:n kerta-annos sildenafiliinia suun kautta ei muuttanut sildenafiliinin farmakokinetiikkaa

vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma = 30 – 80 ml/min). N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen AUC-arvo suureni enintään 126 % ja C_{max}-arvo enintään 73 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 100 % ja C_{max}-arvo 88 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC ja C_{max}-arvot suurenivat merkitsevästi (200 % ja 79 %).

Maksan vajaatoiminta

Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikkea maksakirroosi (Child-Pughin luokat A ja B), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 84 % ja C_{max} 47 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Sildenafilin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktio- tai kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa E 460
hydroksipropyyliselluloosa E 463
kroskarmelloosinatrium E 468
natriumstearyylifumaraatti
kolloidinen vedetön piidioksidi E 551

Tabletin kalvopäällyste:

indigokarmiini alumiinilakka E 132
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
hypromelloosi E 464
maltodekstriini
polydekstroosi E 1200
uuskokkiinin alumiinilakka E 124
talkki E 533b
titaanidioksidi E 171
glukoosimonohydraatti
soijalesitiini E 322
maltodekstriini
alumiinikaliumsilikaatti /titaanidioksidipigmenti E 555
karmelloosinatrium E 466

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

25 mg:

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 8, 12 tai 24 kalvopäällysteistä tablettia.

50 mg/ 100 mg:

PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36 tai 48 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 28193

50 mg: 28194

100 mg: 28195

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.3.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.08.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sildenafil STADA 25 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil STADA 50 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil STADA 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 25 mg sildenafil (som citrat).
Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg sildenafil (som citrat).
Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg sildenafil (som citrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 25 mg filmdragerad tablett innehåller 72,9 mg laktosmonohydrat, 0,2 mg glukos, 0,004 mg nykockin, 0,1 mg sojalecitin.

Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 145,8 mg laktosmonohydrat, 0,4 mg glukos, 0,008 mg nykockin, 0,2 mg sojalecitin.

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 291,6 mg laktosmonohydrat, 0,8 mg glukos, 0,02 mg nykockin, 0,5 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Sildenafil Stada 25 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, pärlemorskimrande, runda och bikonvexa med en diameter på cirka 8 mm.

Sildenafil Stada 50 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, pärlemorskimrande, runda och bikonvexa med en diameter på cirka 10 mm.

Sildenafil Stada 100 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, pärlemorskimrande, runda och bikonvexa med en diameter på cirka 12 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sildenafil Stada är avsett för behandling av vuxna män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Sildenafil Stada ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 50 mg, att tas vid behov cirka en timme före sexuell aktivitet. Beroende på effekt och tolerans kan dosen ökas till 100 mg eller minskas till 25 mg. Rekommenderad maximaldos är 100 mg. Högst en dos per dygn ska tas. Om sildenafil tas i samband med måltid, kan effekten bli fördröjd jämfört med om det tas fastande (se avsnitt 5.2).

Speciella populationer

Äldre

Dosjustering behöver inte göras för äldre patienter (≥ 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Rekommenderad dosering beskriven i "Vuxna" gäller för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance = 30 – 80 ml/min).

Eftersom clearance av sildenafil är minskad hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) bör en dos på 25 mg övervägas. Beroende på effekt och tolerans kan dosen stegvis höjas till 50 mg eller upp till 100 mg vid behov.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom clearance av sildenafil är minskad hos patienter med nedsatt leverfunktion (t.ex. cirros) bör en dos på 25 mg övervägas. Beroende på effekt och tolerans kan dosen stegvis höjas till 50 mg eller upp till 100 mg vid behov.

Pediatrisk population

Sildenafil ska inte användas av personer under 18 år.

Patienter som använder annan medicinering

Med undantag av ritonavir, där samtidig administrering med sildenafil inte är tillräddig (se avsnitt 4.4), bör en startdos på 25 mg övervägas till patienter som samtidigt behandlas med hämmare av CYP3A4 (se avsnitt 4.5).

För att minimera risken att patienter som behandlas med alfa-receptorblockerare utvecklar postural hypotension bör dessa patienter vara stabila i sin behandling med alfa-receptorblockerare innan sildenafil behandling påbörjas. Dessutom bör en dos på 25 mg sildenafil övervägas vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Sildenafil Stada innehåller sojalecitin och får inte användas till patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja.

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), (se avsnitt 5.1). Samtidigt intag av

sildenafil och kväveoxidatorer (såsom amylnitrit) eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat.

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive sildenafil) och guanylatcyklas-stimulerare, så som riociguat, är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Medel för behandling av erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bör inte användas av män för vilka sexuell aktivitet inte är tillräddig (t.ex. patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom instabil angina eller svår hjärtsvikt).

Sildenafil är kontraindicerat hos patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Hos följande sub-grupper av patienter har säkerheten för sildenafil inte studerats och användning är därför kontraindicerad vid: kraftigt nedsatt leverfunktion, hypotension (blodtryck <90/50 mmHg), nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt samt känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom retinitis pigmentosa (en minoritet av dessa patienter har en genetiskt betingad rubbning av näthinns fosfodiesteraser).

4.4 Varningar och försiktighet

En anamnes ska tas och en undersökning ska göras för att diagnostisera erektil dysfunktion och bestämma potentiella bakomliggande orsaker innan farmakologisk behandling övervägs.

Kardiovaskulära riskfaktorer

Innan någon behandling för erektil dysfunktion inleds ska behandlande läkare bedöma patientens kardiovaskulära status då det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet. Sildenafil har vasodilaterande egenskaper, vilket medför en mild och övergående minskning i blodtryck (se avsnitt 5.1). Det är viktigt att läkaren, innan sildenafil förskrivs, noggrant överväger om patienter med vissa bakomliggande tillstånd kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter, speciellt i kombination med sexuell aktivitet. Patienter som har en ökad känslighet för vasodilaterare inkluderar dem med utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. aortastenosis, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati) eller dem som har sällsynta syndrom av atrofi som påverkar flera organsystem, vilket manifesteras av gravt nedsatt autonom kontroll av blodtrycket.

Sildenafil förstärker den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 4.3).

Vid uppföljning efter godkännandet har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats som haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytm, cerebrovaskulär blödning, transitoriska ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Flera fall inträffade under eller kort tid efter den sexuella aktiviteten och några inträffade kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

Medel för behandling av erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid

erektion som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas.

Samtidig administrering av andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar mot erektil dysfunktion

Säkerheten och effekten hos kombinationer av sildenafil och andra PDE5-hämmare, andra behandlingar mot pulmonell arteriell hypertension (PAH) som innehåller sildenafil, eller andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Synstörningar

Fall av synstörningar har rapporterats spontant i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (ett sällsynt tillstånd) har rapporterats spontant och i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienten ska ges råd om att de i händelse av plötslig synstörning ska sluta ta sildenafil och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ritonavir

Samtidig administrering av sildenafil och ritonavir rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av alfa-receptorblockare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med alfareceptorblockerare, eftersom samtidig användning kan leda till symtomgivande blodtryckssänkning hos vissa känsliga personer (se avsnitt 4.5). Detta sker troligast inom 4 timmar efter administrering av sildenafil. För att minimera risken för att utveckla postural hypotension bör patienter vara stabila på behandling med alfareceptorblockerare innan sildenafil behandlingen påbörjas. En dos på 25 mg sildenafil bör övervägas vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2). Dessutom bör läkaren informera patienter om vad de ska göra om symtom på postural hypotension uppstår.

Effekt på blödning

Studier med humana trombocyter visar att sildenafil potentierar den antiaggregerande effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av sildenafil till patienter med blödningsrubbingar eller aktivt peptiskt ulcus. Sildenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk/nytta bedömning.

Kvinnor

Sildenafil Stada ska inte användas av kvinnor.

Hjälpämnen

Sildenafil Stada innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktabrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sildenafil Stada innehåller glukos. Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

Sildenafil Stada innehåller färgämnet nykockin som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro-studier

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (alternativ väg). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance för sildenafil.

In vivo-studier

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar tyder på en minskning av sildenafiles clearance vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (såsom ketokonazol, erytromycin, cimetidin).

Trots att ingen ökad incidens av biverkningar noterades hos dessa patienter, som fick CYP3A4-hämmare samtidigt som sildenafil, bör en startdos på 25 mg övervägas.

Hiv-proteashämmaren ritonavir är en stark hämmare av P450. Samtidig administrering av ritonavir vid steady state (500 mg två gånger dagligen) med sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en fyrfaldig ökning av C_{max} (300 %) och en elvafaldig ökning av AUC (1000 %). Efter 24 timmar var plasmanivåerna för sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med 5 ng/ml när endast sildenafil administrerats. Dessa data överensstämmer med ritonavirs påtagliga effekter på flera P450-substrat. Sildenafil har ingen påverkan på ritonavirs farmakokinetik. Baserat på dessa farmakokinetiska resultat bör sildenafil och ritonavir inte ges samtidigt (se avsnitt 4.4) och under alla omständigheter bör maximaldosen av sildenafil inte överstiga 25 mg inom 48 timmar.

Saquinavir är en hiv-proteashämmare som hämmar CYP3A4. Samtidig administrering, vid steady state av saquinavir (1200 mg tre gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil har ingen påverkan på saquinavirs farmakokinetik (se avsnitt 4.2). Starkare hämmare av CYP3A4 såsom ketokonazol och itrakonazol kan förväntas ha större påverkan.

När en engångsdos på 100 mg av sildenafil gavs med erytromycin, en måttlig CYP3A4-hämmare, vid steady state (500 mg två gånger dagligen i 5 dagar) ökade AUC med 182 % för sildenafil. Hos friska frivilliga män visades att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) inte hade någon effekt på AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastighet eller halveringstid för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metaboliter. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hämmare och en ospecifik hämmare av CYP3A4, orsakade en ökning i plasmakoncentrationerna för sildenafil om 56 % när det gavs samtidigt med sildenafil (50 mg) till friska frivilliga.

Grapefruktjuice är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen och kan ge måttliga öknings i plasmanivåerna av sildenafil.

Enstaka doser av antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påverkade inte biotillgängligheten för sildenafil.

Specifika interaktionsstudier utfördes inte på alla läkemedel, men populations-farmakokinetiska analyser visade ingen effekt på sildenafiles farmakokinetik vid samtidig behandling med CYP2C9-hämmare (såsom tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hämmare (såsom selektiva serotoninåteruptagshämmare, tricykliska antidepressiva), tiazider och närbesläktade diuretika, loop och kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, betareceptorblockerare eller medel som är inducerare av CYP450-metabolism (såsom rifampicin, barbiturater). I en studie med friska frivilliga män resulterade samtidig administrering av endotelinantagonisten bosentan (en inducerare av CYP3A4 [måttlig], CYP2C9 och möjligen CYP2C19) vid steady state (125 mg två

gångar dagligen) och sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) i en minskning med 62,6 % och 55,4 % av AUC respektive C_{max} för sildenafil. Samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare såsom rifampicin förväntas därför orsaka större minskning av plasmakoncentrationen för sildenafil.

Nicorandil är en hybrid bestående av en kaliumkanalaktiverare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att orsaka allvarlig interaktion med sildenafil.

Effekter av sildenafil på andra läkemedel

In vitro-studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450-isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Med toppvärden för plasmakoncentrationer på cirka $1 \mu M$ efter rekommenderade doser, är det osannolikt att sildenafil kommer att ändra clearance av substraterna för dessa isoenzymer.

Det finns inga data beträffande interaktion mellan sildenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyrimadol.

In vivo-studier

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP (se avsnitt 5.1). Samtidigt intag av sildenafil och kväveoxiddonatorer eller nitrater i någon form är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Riociguat: Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive sildenafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med sildenafil till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare kan leda till att en del känsliga patienter upplever symtomgivande blodtryckssänkning. Detta sker troligast inom 4 timmar efter administrering av sildenafil (se avsnitt 4.2 och 4.4). I tre specifika interaktionsstudier administrerades alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och sildenafil (25 mg, 50 mg och 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostata-hyperplasi (BPH) stabila på doxazosin behandling.

I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk blodtrycket i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symtomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och svimningskänsla, men inte synkope.

Inga signifikanta interaktioner påvisades när sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka bägge metaboliseras av CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholnivå på, i medeltal, 80 mg/dl.

Vid en sammanslagning av följande klasser av antihypertensiva mediciner: diuretika, betareceptorblockerare, ACE-hämmare, angiotensin II antagonister, antihypertensiva läkemedel

(vasodilaterare och centralt verkande), adrenerga receptorblockerare, kalciumantagonister och alfareceptorblockerare, visades ingen skillnad i biverkningsprofil hos patienter som tagit sildenafil jämfört med placebo-behandling. I en specifik interaktionsstudie där sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, var den genomsnittliga ytterligare sänkningen av systoliskt blodtryck i liggande 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa additiva sänkningar av blodtrycket var i samma storleksordning som när endast sildenafil administrerades till friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1).

Sildenafil (100 mg) påverkar inte farmakokinetiken vid steady state för hiv-proteashämmarna saquinavir och ritonavir, som båda är CYP3A4-substrat.

Hos friska frivilliga män resulterade sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) i en ökning av AUC med 49,8 % för bosentan och en ökning av C_{max} med 42 % för bosentan (125 mg 2 gånger dagligen).

Tillägg av en engångsdos sildenafil till sakubitril/valsartan vid steady state hos patienter med hypertension var associerad med en signifikant större blodtryckssänkning jämfört med när enbart sakubitril/valsartan administrerades. Därför ska försiktighet iaktas när sildenafil sätts in hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Sildenafil ska inte användas av kvinnor.

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida eller ammande kvinnor.

Inga relevanta biverkningar påvisades i reproduktionsstudier med råttor och kaniner efter peroral administrering av sildenafil.

Ingen effekt sågs på motilitet eller morfologi hos spermier efter en peroral engångsdos på 100 mg sildenafil hos friska frivilliga (se avsnitt 5.1).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sildenafil kan ha en liten inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på sildenafil innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och synrubbing har rapporterats i kliniska prövningar med sildenafil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för sildenafil baseras på 9 570 patienter i 74 dubbelblindade placebokontrollerade kliniska studier. De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fått sildenafil i kliniska studier var huvudvärk, rodnad, dyspepsi, nästäppa, yrsel, illamående, värmevallningar, synstörningar, cyanopsi och dimsyn.

De biverkningar som inträffat under uppföljningen efter marknadsintroduktionen har samlats in och täcker en uppskattad tidsperiod på mer än 10 år. Inte alla biverkningar har rapporterats till innehavaren av godkännande för försäljning och inkluderats i säkerhetsdatabasen, och därför kan inte en pålitlig frekvens för dessa biverkningar fastställas.

Lista med biverkningar i tabellform

I nedanstående tabell upptas alla medicinskt viktiga biverkningar som inträffat i kliniska prövningar i större incidens än placebo. Biverkningarna listas per organsystemklass och i frekvenserna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Medicinskt viktiga biverkningar som rapporterats i större incidens än placebo i kontrollerade kliniska studier samt medicinskt viktiga biverkningar som rapporterats under uppföljningen efter marknadsintroduktionen.

| Systemorganklass | Mycket vanlig | Vanlig | Mindre vanlig | Sällsynt |
|-------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektioner och infestationer</i> | | | Rinit | |
| <i>Immunsystemet</i> | | | överkänslighet | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | huvudvärk | yrsel | somnolens, hypestesi | cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, kramper*, återkommande kramper*, synkope |
| <i>Ögon</i> | | förändringar i färgseendet*, synstörningar, dimsyn | störningar i tårflödet***, ögonsmärter, fotofobi, fotopsi, okulär hyperemi, förhöjd uppfattning av ljusstyrka, konjunktivit | icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/ neuropati (NAION)*, retinalkärlsocklusion*, retinal blödning, aterosklerotisk retinopati, sjukdom i näthinnan, glaukom, synfältsstörningar, diplopi, nedsatt synskärpa, myopi, astenopi, glaskroppsgrumling, sjukdom i regnbågshinnan, mydriasis, haloeffekt, ögonödem, ögonsvullnad, ögonsjukdom, konjunktival hyperemi, ögonirritation, onormal känsla i ögat, ögonlocksödem, missfärgning av senhinnan |
| <i>Öron och balansorgan</i> | | | svindel, tinnitus | dövhet |
| <i>Hjärtat</i> | | | takykardi, | plötslig hjärtdöd * |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | hjärtklappning | hjärtinfarkt, ventrikulär arytmia*, förmaksflimmer, instabil angina pectoris |
| <i>Blodkärl</i> | | rodnad, värmevallning | hypertoni, hypotoni | |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | | nästäppa | epistaxis, täppta bihålor | trånghets känsla i halsen, näsödem, torr näsa |
| <i>Magtarmkanalen</i> | | illamående, dyspepsi | Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkning, smärta i övre delen av buken, muntorrhet | oral hypestesi |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | | | utslag | Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)* |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i> | | | myalgi, smärta i extremiteterna | |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | | | hematuri | |
| <i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i> | | | | blödning i penis, priapism*, hematospermi, förlängda erektioner |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</i> | | | bröstmärtor, trötthet, värmekänsla | lättretlighet |
| <i>Undersökningar</i> | | | ökad hjärtfrekvens | |

* Har endast rapporterats under uppföljningen efter marknadsintroduktionen

** Förändringar i färgseendet: kloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erytropsi och xanthopsi

*** Störningar i tårflödet: torra ögon, tårflödessjukdom och ökat tårflöde

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

I endosstudier på friska, frivilliga med doser upp till 800 mg, liknade biverkningarna dem som observerades vid lägre doser, men incidens och svårighetsgrad ökade. Doser på 200 mg gav ej ökad effekt men en ökning av biverkningarna (huvudvärk, ansiktsrodnad, yrsel, dyspepsi, nästäppa, synrubbning).

Behandling

Vid överdosering ska sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte påskynda clearance, eftersom sildenafil är plasmaproteinbundet i hög grad och inte utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Läkemedel vid erektil dysfunktion. ATC-kod G04BE03.

Verkningsmekanism

Sildenafil är en peroral behandling mot erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, dvs. sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Den fysiologiska mekanismen som svarar för erektionen av penis involverar frisättning av kväveoxid (NO) i corpus cavernosum vid sexuell stimulering. Kväveoxiden aktiverar sedan enzymet guanylatcyklas, vilket leder till ökade nivåer av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som ger upphov till relaxering av glatt muskulatur i corpus cavernosum och möjliggör inflöde av blod.

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av cGMP-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5) i corpus cavernosum, där det svarar för nedbrytningen av cGMP. Sildenafil har ett perifert verkningsställe vid erektion. Sildenafil har ingen direkt relaxerande effekt på isolerad human corpus cavernosum men ökar kraftigt den relaxerande effekten av kväveoxid på denna vävnad. När NO/cGMP vägen är aktiverad, vilket inträffar vid sexuell stimulering, leder hämning av PDE5 med sildenafil till ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Därför krävs sexuell stimulering för att sildenafil ska ge sina avsedda fördelaktiga farmakologiska effekter.

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5, som är involverat i erektionsprocessen. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i ljusöverledningen i retina. Vid högsta rekommenderade dos är selektiviteten 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktilitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Två kliniska studier utformades specifikt för att utvärdera det tidsintervall efter administrering då sildenafil kunde ge en erektion som svar på sexuell stimulering. I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) med fastande patienter, var mediantiden till erektion med 60 % rigiditet (tillräckligt för sexuell umgänge), 25 minuter (intervall 12-37 minuter) för patienter som fick sildenafil. I en annan RigiScan-studie kunde sildenafil fortfarande ge erektion vid sexuell stimulering 4-5 timmar efter dosintag.

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger någon klinisk effekt. Den genomsnittliga minskningen i systoliskt blodtryck i liggande efter en oral dos på 100 mg sildenafil var 8,4 mmHg. Motsvarande ändring i diastoliskt blodtryck i liggande var 5,5 mmHg. Dessa minskningar av blodtrycket är förenliga med sildenafiles vasodilaterande egenskaper och beror troligen på ökade cGMP-nivåer i vaskulär glatt muskulatur.

Enstaka perorala doser av sildenafil upp till 100 mg gav ingen klinisk effekt på EKG hos friska frivilliga.

I en studie av de hemodynamiska effekterna av en enstaka oral 100 mg dos av sildenafil hos 14 patienter med svår koronarkärlsjukdom (CAD) (>70 % stenosis av åtminstone ett koronarkärl) minskade medelvärdet för systoliskt och diastoliskt viloblodtryck med 7 % respektive 6 % jämfört med ursprungsvärdet. Medelvärdet av det pulmonella systoliska blodtrycket minskade med 9 %. Sildenafil hade ingen effekt på hjärtminutvolymen och försämrade inte blodflödet genom förträngda koronarkärl.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie där arbetsprov utfördes utvärderades 144 patienter med erektil dysfunktion och kronisk stabil angina som regelbundet behandlades med antianginala läkemedel (uteslutet nitrater). Resultatet visade ingen klinisk relevant skillnad mellan sildenafil och placebo i tid för att lindra angina.

Vid test med Farnsworth-Munsell 100 hue test sågs milda och övergående skillnader i färgseende (blått/grönt) hos vissa individer en timme efter intag av en 100 mg dos. Inga effekter visades två timmar efter dosintag. Mekanismen för denna ändring i färgseende är sannolikt en inhibering av PDE6, som är inblandad i ljusöverledningen i retina. Sildenafil har ingen effekt på synskärpa eller kontrastkänslighet. I en mindre placebokontrollerad studie med patienter som hade dokumenterad tidig åldersrelaterad makuladegeneration (n=9), visade sildenafil (engångsdos, 100 mg) inga signifikanta förändringar i syntest som gjordes (synskärpa, Amslerkort, färgdiskriminering med trafikljussimulator, Humphrey perimeter och fotostress).

Ingen effekt sågs på motilitet eller morfologi hos spermier efter en peroral engångsdos på 100 mg sildenafil hos friska frivilliga (se avsnitt 4.6).

Ytterligare information om kliniska prövningar:

I kliniska prövningar gavs sildenafil till mer än 8 000 patienter i åldersintervallet 19-87 år. Följande patientgrupper var representerade: äldre (19,9 %), patienter med hypertension (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemisk hjärtsjukdom (5,8 %), hyperlipidemi (19,8 %), ryggmärgsskador (0,6 %), depression (5,2 %), transuretral resektion av prostata (3,7 %), radikal prostatektomi (3,3 %). Följande grupper var exkluderade eller var representerade i mindre omfattning i kliniska prövningar: patienter som genomgått bäckenkirurgi eller strålbehandling, patienter med svår njur- eller leverinsufficiens samt patienter med vissa kardiovaskulära tillstånd (se avsnitt 4.3).

I studier med fasta doser var andelen patienter som rapporterade förbättrad erektion 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) och 82 % (100 mg) jämfört med 25 % på placebo. I kontrollerade kliniska prövningar var andelen patienter som avbröt studierna låg och på samma nivå som för placebo.

Baserat på alla studier var andelen patienter som rapporterade förbättring av sildenafil följande: psykogen erektil dysfunktion (84 %), blandad erektil dysfunktion (77 %), organisk erektil dysfunktion (68 %), äldre (67 %), diabetes mellitus (59 %), ischemisk hjärtsjukdom (69 %), hypertension (68 %), TURP - transuretral prostatektomi (61 %), radikal prostatektomi (43 %), ryggmärgsskada (83 %), depression (75 %). Säkerheten och effekten av sildenafil bibehölls i långtidsstudier.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sildenafil för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption:

Sildenafil absorberas snabbt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroral dosering fastande. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 41 % (intervall 25-63 %). Efter peroral dosering av sildenafil ökar AUC och C_{\max} proportionerligt med dosen vid rekommenderat dosintervall (25-100 mg).

När sildenafil tas tillsammans med måltid, minskas absorptionen med en genomsnittlig fördröjning av T_{\max} med 60 minuter och en genomsnittlig minskning av C_{\max} på 29 %.

Distribution:

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_d) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter en peroral engångsdos på 100 mg blir den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil i genomsnitt ungefär 440 ng/ml (CV 40 %). Eftersom sildenafil (och dess huvudsakliga cirkulerande N-desmetylm metabolit) är plasmaproteinbundna till 96 % blir den maximala plasmakoncentrationen av fritt sildenafil i genomsnitt 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindningen är oberoende av totala läkemedelskoncentrationen.

Hos friska frivilliga som fått sildenafil (100 mg i engångsdos) påvisades mindre än 0,0002 % (medelvärde 188 ng) av given dos i ejakulat som erhållits 90 minuter efter dosering.

Metabolism

Sildenafil elimineras till övervägande del av de hepatiska mikrosomala isoenzymerna CYP3A4 (huvudsaklig väg) samt CYP2C9 (alternativ väg). Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten härrör från N-desmetylering av sildenafil. Denna metabolit har en selektivitetsprofil för fosfodiesteras liknande den för sildenafil och en in vitro aktivitet för PDE5 på cirka 50 % av modersubstansen. Plasmakoncentrationerna för denna metabolit är cirka 40 % av dem som observerats för sildenafil. N-desmetylm metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar.

Eliminering:

Totala clearance för sildenafil är 41 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på 3-5 timmar. Efter antingen peroral eller intravenös administrering, utsöndras sildenafil som metaboliter huvudsakligen i feces (cirka 80 % av given peroral dos) och i mindre utsträckning i urinen (cirka 13 % av given peroral dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Äldre, friska, frivilliga (65 år eller äldre) hade ett minskat clearance av sildenafil vilket resulterade i cirka 90 % högre plasmakoncentrationer av sildenafil och den aktiva N-desmetylm metaboliten jämfört med koncentrationerna hos yngre friska frivilliga (18-45 år). Motsvarande ökning i fri plasmakoncentration av sildenafil var cirka 40 % på grund av åldersrelaterad skillnad i plasmaproteinbindning.

Nedsatt njurfunktion

Hos friska frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30-80 ml/min), var farmakokinetiken vid en enstaka peroral 50 mg dos inte förändrad. Medelvärdet för AUC och C_{\max} för N-desmetylm metaboliten ökade upp till 126 % respektive upp till 73 %, jämfört med åldersmatchade friska frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. På grund av stora variationer mellan försökspersonerna var dessa skillnader dock inte statistiskt signifikanta. Hos friska frivilliga med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (100 %) och C_{\max} (88 %) jämfört med åldersmatchade friska frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC (200 %) och C_{\max} (79 %) signifikant

för N-desmetylmeteroliten.

Nedsatt leverfunktion

Hos friska frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B), var clearance för sildenafil minskat, vilket medförde höjningar i AUC (84 %) och C_{max} (47 %) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Sildenafil's farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktions- eller utvecklingseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa E 460

Hydroxipropylcellulosa E 4634

Kroskarmellosnatrium E 468

Natriumstearylfumarat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri E 551

Filmdragering:

Indigokarmin aluminiumlack E 132

Triglycerider, medellång kedja

Hypromellos E 464

Maltodextrin

Polydextros E 1200

Nykokkin (röd) aluminium lack E 124

Talk E 553b

Titandioxid E 171

Dextrosmonohydrat

Lecitin (soja) E 322

Maltodextrin

Aluminiumka liumsilikat / Titandioxidpigment E 555

Natrium karboxymetylcellulosa E 466

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg: PVC/PVDC-aluminiumfolie blister
Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 8, 12 eller 24 tabletter.

50 mg/ 100 mg: PVC/PVDC-aluminiumfolie blister
Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 4, 8, 12,24, 36 eller 48 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 28193
50 mg: 28194
100 mg: 28195

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.03.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 16.08.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.4.2022