

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

Pediatrik 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 kväveoxid-donatorer (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 näthinnsans 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 ökning 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 gånger 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 kväveoxidatorer 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) potentierade inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Sildenafil (50 mg) potentierade 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 placebobehandling. 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 iakttas 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, glaskroppsgurulning, 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, hjärtklappning	plötslig hjärtdöd *, hjärtinfarkt, ventrikulär arytmia*, förmaksflimmer, instabil angina pectoris
<i>Blodkärl</i>		rodnad, värmevallning	hypertoni, hypotoni	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		nästäppa	epistaxis, täppta bihålor	trånghetskänsla 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 nekrolis (TEN)*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			myalgi, smärta i extremiteterna	
<i>Njurar och urinvägar</i>			hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				blödning i penis, priapism*, hemospermi, förlängda erektioner
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>			bröstsmärtor, trötthet, värmekänsla	lättretlighet
<i>Undersökningar</i>			ökad hjärtfrekvens	

* Har endast rapporterats under uppföljningen efter marknadsintroduktionen

** Förändringar i färgseendet: kloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erytropso 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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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, synrubbing).

Behandling

Vid överdosering ska sedvanliga understödjande 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.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för sildenafil för alla grupper av den pediatriska 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-desmetylmetylmetaboliten.

Nedsatt leverfunktion

Hos friska frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B), var clearance för sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (84 %) och C_{max} (47 %) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Sildenafilens 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

Nykokin (röd) aluminium lack E 124

Talk E 553b

Titandioxid E 171

Dextrosmonohydrat

Lecitin (soja) E 322

Maltodextrin

Aluminiumkaliumsilikat / 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 i kartonger med 1, 2, 3, 4, 8, 12 eller 24 tabletter.

50 mg/ 100 mg: PVC/PVDC-aluminiumfolie blister i kartonger med 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: 43410
50 mg: 43411
100 mg: 43412

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-01-28
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-08-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-22