

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sildenafil Viatris 50 mg munsönderfallande film

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande film innehåller sildenafilcitrat motsvarande 50 mg sildenafil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande film.

Tunn ljusrödfärgad munsönderfallande film (cirka 24 mm x 32 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

För att Sildenafil Viatris ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Sildenafil Viatris ska tas vid behov cirka en timme före sexuell aktivitet. Den rekommenderade dosen är 50 mg, att tas på tom mage då samtidigt intag av mat försenar absorptionen och försenar effekten av den munsönderfallande filmen (se avsnitt 5.2).

En signifikant fördröjning i absorptionen förväntas när munsönderfallande filmer tas med en måltid rik på fett jämfört med i fastande tillstånd (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att munsönderfallande filmer tas på tom mage. Munsönderfallande filmer kan tas med eller utan vatten.

Patienter bör uppmanas att de kan behöva ta Sildenafil Viatris ett antal gånger vid olika tillfällen (högst en dos à 50 mg per dygn) innan de kan få en erektion som är tillräcklig för en tillfredställande sexuell aktivitet. Patienter bör uppmanas att rådgöra med läkare om de efter flera försök vid olika doseringstillfällen fortfarande inte kan få en erektion som är tillräcklig för en tillfredställande sexuell aktivitet.

Speciella populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar behöver göras för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Eftersom clearance av sildenafil är minskad hos personer med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatinclearance < 30 ml/min), ska personer som tidigare har diagnostiserats med kraftigt nedsatt njurfunktion uppmanas

att rådfråga läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.4 för ytterligare information).

Nedsatt leverfunktion

Clearance av sildenafil är minskad hos personer med nedsatt leverfunktion (t.ex. cirros). Personer som tidigare har diagnostiserats med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska uppmanas att rådfråga läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.4 för ytterligare information). Säkerheten för sildenafil har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och användning är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Sildenafil Viatris ska inte användas av personer under 18 år.

Patienter som använder annan medicinering

Farmakokinetisk analys av data från kliniska prövningar indikerade en minskning av clearance av sildenafil vid samtidig administrering med hämmare av CYP3A4 (såsom ritonavir, ketokonazol, itraconazol, erytromycin, cimetidin).

Med undantag av ritonavir, där samtidig administrering med sildenafil är kontraindicerad (se avsnitt 4.3), ska personer som får samtidig behandling med CYP3A4-hämmare uppmanas att rådfråga läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.4 för ytterligare information).

För att minimera risken att patienter som behandlas med alfa-receptorblockerare (t.ex. alfuzosin, doxazosin eller tamsulosin) utvecklar postural hypotension, bör dessa patienter vara stabila i sin behandling med alfa-receptorblockerare innan sildenafilbehandling påbörjas. Patienter som tar alfareceptorblockerare ska därför uppmanas att rådfråga läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Administreringssätt

Oral användning.

Aluminiumpåsen ska försiktigt dras av för att öppna (och inte skäras för att öppna). Den munsönderfallande filmen ska tas ut med ett torrt finger, placeras på tungan och ska lösas upp helt med eller utan vatten. Under sönderfallande kan saliv sväljas men utan att svälja filmen. Filmen ska tas omedelbart då den tagits ut ur påsen.

En signifikant fördröjning i absorptionen förväntas när munsönderfallande filmer tas med en måltid rik på fett jämfört med i fastande tillstånd (se avsnitt 5.2). Det rekommenderas att munsönderfallande filmer tas på tom mage. Munsönderfallande filmer kan tas med eller utan vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Samtidigt intag av Sildenafil Viatris och ritonavir (en mycket potent P450-enzymhämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av fosfodiesteras typ 5 (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 kan vara olämpligt, och dessa patienter bör hänvisas till läkare. Detta inkluderar patienter med svår kardiovaskulär sjukdom såsom en nyligen genomgången (6 månader) hjärtinfarkt (AMI) eller stroke, instabil angina eller svår hjärtsvikt.

Sildenafil ska inte användas av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, hypotension (blodtryck <90/50 mmHg) samt känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom *retinitis pigmentosa* (en minoritet av dessa patienter har en genetiskt betingad rubbning av näthinnans fosfodiesteraser). Detta beror på att säkerheten för sildenafil inte har studerats hos dessa sub-grupper av patienter, och användning är därför kontraindicerad.

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).

Sildenafil Viatris ska inte användas av patienter med en anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom).

Sildenafil Viatris ska inte användas av kvinnor.

Läkemedlet är inte avsett för män utan erektil dysfunktion.

Detta läkemedel är inte avsett för män under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Erektil dysfunktion kan bero på ett antal bakomliggande orsaker, t.ex. hypertension, *diabetes mellitus*, hyperkolesterolemi eller kardiovaskulär sjukdom. Med anledning av detta ska alla män med erektil dysfunktion hänvisas att rådgöra med läkare inom 6 månader för en klinisk genomgång av potentiella bakomliggande tillstånd och riskfaktorer kopplade till erektil dysfunktion (ED). Om symtomen på ED inte har förbättrats efter att ha tagit Sildenafil Viatris vid flera tillfällen, eller om patientens erektila dysfunktion förvärras, ska patienten hänvisas att rådgöra med läkare.

Kardiovaskulära riskfaktorer

Eftersom det finns en viss kardiell risk kopplad till sexuell aktivitet, bör patientens kardiovaskulära status bedömas innan behandling påbörjas.

Läkemedel som används behandling av erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, rekommenderas inte att användas av män som blir väldigt andfådda eller känner smärtor i bröstet vid lätt eller måttlig fysisk ansträngning, som t.ex. en rask promenad i 20 minuter eller gå uppför trappor två våningar.

Följande patienter anses ha låg kardiovaskulär risk vid sexuell aktivitet: patienter som har genomgått en lyckad revaskularisering (t.ex. genom koronar bypass-operation, stentning eller angioplastik), patienter med asymptomatisk kontrollerad hypertoni, och de med hjärklaffsfel av mild grad. Dessa patienter kan vara lämpade för behandling, men bör rådfråga läkare innan de återupptar sexuell aktivitet.

Patienter som tidigare har diagnostiserats med följande sjukdomar ska uppmanas att rådgöra med läkare innan de återupptar sexuell aktivitet: okontrollerad hypertension, moderat till svår hjärklaffssjukdom, vänsterkammardysfunktion, hypertrofisk obstruktiv och andra kardiomyopater eller signifikanta arytmier.

Sildenafil har vasodilaterade egenskaper, vilket medför en mild och övergående minskning av blodtrycket (se avsnitt 5.1). Patienter som har en ökad känslighet för vasodilaterare inkluderar dem med utflödes hinder i vänster kammare (t.ex. aortastenosis) eller dem som har sällsynta syndrom av

atrofi som påverkar flera organsystem, vilket manifesteras av gravt nedsatt autonom kontroll av blodtrycket. Män med dessa tillstånd ska inte använda läkemedlet utan att rådfråga med läkare.

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 arytmi, 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

Patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi) bör rådfråga läkare innan användning av läkemedel för behandling av erektil dysfunktion, inklusive sildenafil.

Förlängda erektioner och priapism har vid enstaka tillfällen 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 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 (REVATIO), 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). Patienter ska uppmanas i händelse av plötslig synstörning att sluta ta Sildenafil Viartis och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av CYP3A4-hämmare

Farmakokinetisk analys av data från kliniska prövningar indikerade en minskad clearance av sildenafil vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (såsom ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, cimetidin). Även om ingen ökad incidens av biverkningar observerades hos dessa patienter ska de uppmanas att rådfråga läkare innan de tar Sildenafil Viartis. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.5 för ytterligare information).

Samtidig administrering av alfa-receptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med alfa-receptorblockerare, 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 alfa-receptorblockerare innan sildenafilbehandlingen påbörjas. Patienter som tar alfa-receptorblockerare ska därför uppmanas att rådgöra med läkare innan de tar Sildenafil Viartis eftersom en dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem. Behandlingen bör avslutas om symtom på postural hypotension uppstår, och patienter bör rådfråga läkare om vad de ska göra.

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. Användning av sildenafil

rekommenderas därför inte till patienter med anamnes på blödningsrubbningsar eller aktivt peptiskt ulcus, och ska därför endast administreras efter konsultation med läkare.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med leverfunktionsnedsättning ska uppmanas att rådgöra med läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.2 och 5.2 för ytterligare information).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatin clearance <30 ml/min) ska uppmanas att rådgöra med läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem (se avsnitt 4.2 och 5.2 för ytterligare information).

Användning med alkohol

Stora mängder alkohol kan temporärt minska förmågan att få erektion hos män. Män rekommenderas att inte dricka stora mängder alkohol före sexuell aktivitet.

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 (mindre betydelsefull väg). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance för sildenafil.

In vivo studier

Farmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar tyder på en minskning av sildenafils clearance vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir, ketokonazol, erytromycin, cimetidin). Trots att ingen ökad incidens av biverkningar noterades hos dessa patienter, med undantag av de personer som tar ritonavir som är kontraindicerat vid samtidigt intag med sildenafil, ska personer uppmanas att rådgöra med läkare innan de tar Sildenafil Viatris. En dos på 25 mg kan vara lämpligare för dem.

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 4.3).

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 itraconazol kan förväntas ha större påverkan.

När en engångsdos på 100 mg av sildenafil gavs med erytromycin, en specifik 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 ökningar i plasmanivåerna av sildenafil.

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

Specifika interaktionsstudier utfördes inte på alla läkemedel, men farmakokinetiska analyser visade ingen effekt på sildenafiles farmakokinetik vid samtidig behandling med CYP2C9-hämmare (såsom tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hämmare (såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare, tricykliska antidepressiva), tiazider och närbesläktade diuretika, loop och kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, kalciumantagonister, betareceptorblockerare eller medel som är inducerade 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 100 mg sildenafil, är det osannolikt att Sildenafil Viartis 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).

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 doxazosinbehandling. 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 alkoholkoncentration 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 iakttas när sildenafil sätts in hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Sildenafil Viatris 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

Inga studier har utförts avseende effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sildenafil Viatris's säkerhetsprofil 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 om 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 vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). 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.

Systemorgan-klass	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Infektioner och infestationer			Rinit	
Immunsystemet			Överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens, hypestesi	Cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, kramper*, återkommande kramper*, synkope
Ögon		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, glaskroppsgtrumling, sjukdom i regnbågshinnan, mydriasis, haloeffekt, ögonödem, ögonsvullnad, ögonsjukdom, konjunktival hyperemi, ögonirritation, onormal känsla i ögat, ögonlocksödem, missfärgning av senhinnan
Öron och balansorgan			Svindel, tinnitus	Dövhet
Hjärtat			Takykardi, hjärklappning	Plötslig hjärtdöd *, hjärtinfarkt, ventrikulär arytm i *, förmaksflimmer, instabil angina pectoris

Systemorgan- klass	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Sällsynt ($\geq 1/10\,000$, <1/1 000)
Blodkärl		Rodnad, värmevallning	Hypertoni, hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästappa	Epistaxis, täppta bihålor	Trånghetskänsla i halsen, näsödem, torr näsa
Magtarmkanalen		Illamående, dyspepsi	Gastroesofage al refluxsjukdom, kräkning, smärta i övre delen av buken, muntorrhet	Oral hypestesi
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi, smärta i extremiteterna	
Njurar och urinvägar			Hematuri	
Reproduktionsorg an och bröstkörtel				Blödning i penis, priapism*, hematospermi, förlängda erekationer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstä llet			Bröstsmärtor, trötthet, värmekänsla	Lättretlighet
Undersökningar			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 via till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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).

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 G04B E03.

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 100 mg doser är selektiviteten 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE 2, 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

En klinisk studie 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 som tog sildenafil 50 mg, var mediantiden till erektion med 60% rigiditet (tillräckligt för sexuell umgänge), 25 minuter (intervall 12-37 minuter) för patienter som fick sildenafil.

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 peroral 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 sildenafilens 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, efter en 100 mg dos, 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 (25 - 100 mg doser) 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%), högt blodtryck (68%), TURP - transuretral prostatektomi (61%), radikal prostatektomi (43%), ryggmärgsskada (83%), depression (75%). I långtidsstudier bibehölls effekten och inga ytterligare säkerhetsproblem påvisades.

Fyra kliniska prövningar (148-102, 148-364 och 101/101B och A1481239) jämförde de direkta effekterna av fasta 50 mg doser med sildenafil och dubbelblind placebo, och togs vardera cirka 1 timme före sexuell aktivitet av män med ED under en behandlingsperiod som pågick i 8 - 24 veckor. Effekten bedömdes med hjälp av dagböcker som användes för att fånga upp detaljer om varje sexuell händelse och ett självskattningsformulär om sexuell funktion, IIEF (International Index of Erectile Function). Männen blev informerade att sexuell stimulering var nödvändig för att effekt skulle uppstå, och att erektion skulle utebli vid avsaknad av sexuell stimulering. Jämfört med placebo gav sildenafil 50 mg kliniskt och signifikanta förbättringar i antal erektioner som var tillräckliga för samlag och erektioner som varade tillräckligt länge för att fullfölja samlag. Samtliga följande resultat för sildenafil 50 mg skilde sig också kliniskt och statistiskt signifikant från placebo om inget annat anges. Sildenafil 50 mg förbättrade männens självförtroende att få och behålla en erektion. Sildenafil 50 mg ökade även

mäns tillfredsställelse med samlag, orgasm, sexuell förhållande med partner och sexlivet i helhet. Sildenafil 50 mg hade ingen klinisk signifikant effekt på sexuell lust. Män (hos vilka sildenafil 50 mg var effektivt) rapporterade förbättrad funktion (ökad hårdhet i erektionen med varaktighet tillräckligt länge för att slutföra samlag) efter den första dosen (40,8% för 50 mg och 14,6% för placebo). Vissa män rapporterade emellertid förbättringar först efter flera (upp till 8) doser (78,4% för 50 mg och 46,7% för placebo). Sildenafil var effektivt vid olika tidpunkter efter dosering, från mindre än 1 timme och upp till 4 timmar efter administrering. I de två studier som inkluderade bedömning av livskvalitet (148-102, 148-364) rapporterade män som behandlades med sildenafil mindre ångest kopplat till erektionsproblem än män som fick placebo. En studie (A1481239) använde ytterligare frågeformulär för att utvärdera effekten av sildenafil på sexuell förmåga och relation med partner. I denna studie rapporterade män, som tog sildenafil 50 mg 30 minuter till 1 timme före sexuell aktivitet, om förbättrad kvalitet på erektioner och tillfredsställelse med sexuell upplevelse, förbättrad relation med partner, förbättrat självförtroende och självkänsla och mindre ångest för att utföra samlag jämfört med män som fick placebo. Effektivitet och tillfredsställelse med behandlingen upprätthålls under långvarig uppföljningsbehandling (ett år och längre) (studie 148-101C). I studien (148-101B) där partners tillfredsställelse under samlag bedömdes, rapporterade kvinnliga partners till män som behandlats med sildenafil 50 mg om förbättrad tillfredsställelse under samlag, jämfört med partners till män som behandlats med placebo.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande sildenafil för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrikt bruk.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Filmdragerade tabletter

Sildenafil absorberas snabbt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås mellan 30 och 120 minuter (median 60 minuter) efter peroral dosering fastande. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 41% (range 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%.

Munsönderfallande filmer

I en klinisk studie på 80 friska män 20–43 år visade sig sildenafil 50 mg munsönderfallande filmer administrerade utan vatten vara bioekvivalent med sildenafil 50 mg filmdragerade tabletter.

I en annan studie på 40 friska män 23–54 år visade sig sildenafil 50 mg munsönderfallande filmer administrerade med vatten vara bioekvivalent med sildenafil 50 mg filmdragerade tabletter.

Effekten av mat på sildenafil 50 mg munsönderfallande filmer har inte studerats, men en effekt av mat förväntas (se avsnitt 4.2).

När munsönderfallande tabletter tas med en måltid rik på fett så sjunker absorptionen av sildenafil, median $T_{\max}$ försenas med 3,4 timmar och $C_{\max}$ minskas med cirka 59 % respektive 12 % jämfört med administrering av munsönderfallande tablett vid fasta.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_d) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter en per oral 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-desmetyl-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.

Biotransformation

Sildenafil elimineras till övervägande del av de hepatiska mikrosomala isoenzymerna CYP3A4 (huvudsaklig väg) samt CYP2C9 (mindre viktig väg). Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten härrör från N-desmetylering av sildenafil. Denna metabolit har en selektivitetsprofil för fosfodiesteras som 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-desmetyl-metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar.

Eliminering

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-desmetylmetaboliten 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 plasma-proteinbindning.

Njurfunktionsnedsättning

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-desmetylmetaboliten ökade 126% respektive 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-desmetylmetaboliten.

Leverfunktionsnedsättning

Hos friska frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh A och B), var clearance för sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (85%) och C_{max} (47%) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Sildenafils 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

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Makrogol
Krospovidon (E 1202)
Povidon (E 1201)
Sukralos (E 955)
Makrogol poly(vinylalkohol) ympad sampolymer
Levomentol
Hypromellos (E 464)
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje munsönderfallande film är individuellt förpackad i en värmeförseglad polyetenfodrad aluminiumpåse.

Levereras i kartonger innehållande 2, 4 eller 8 påsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67204

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 juli 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-16