

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viagra Reseptfri 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder sildenafilsitrat tilsvarende 50 mg sildenafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 50 mg tablett inneholder 1,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå tabletter med avrundet rombeform som måler 11,2 mm x 8,1 mm, merket "V" på den ene siden og "50" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Viagra Reseptfri er indisert til voksne menn med erektil dysfunksjon, som er manglende evne til å få eller opprettholde en ereksjon som er tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet.

Seksuell stimulering er nødvendig for at Viagra Reseptfri skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne

Anbefalt dose er én 50 mg tablett tatt sammen med vann ca. én time før seksuell aktivitet.

Høyeste anbefalte dosering er én tablett per dag. Hvis Viagra Reseptfri tas sammen med mat, kan virkningen forsinkes i forhold til om det tas fastende (se pkt. 5.2).

Pasienter må informeres om at Viagra Reseptfri kanskje må tas en rekke ganger ved ulike anledninger (maksimalt én 50 mg tablett daglig), før de kan få en erigert penis som er tilfredsstillende for seksuell aktivitet. Pasientene bør rådes til å snakke med lege, dersom de etter flere forsøk med dosering fortsatt ikke klarer å få en erigert penis som er tilfredsstillende for seksuell aktivitet.

Kun for reseptbelagte legemidler: Basert på effekt og tolerabilitet kan dosen økes til 100 mg eller reduseres til 25 mg. Anbefalt maksimaldose er 100 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Sildenafilclearance er imidlertid redusert hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

(kreatininclearance < 30 ml/min). Personer som tidligere er diagnostisert med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri. En tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

Nedsatt leverfunksjon

Sildenafilclearance er redusert hos personer med nedsatt leverfunksjon (f.eks. cirrhose). Personer som tidligere er diagnostisert med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, skal rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri. En tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon). Sikkerheten til sildenafil er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruken er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Viagra Reseptfri er ikke indisert til personer under 18 år.

Bruk hos pasienter som tar andre legemidler

Farmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier tyder på en reduksjon av sildenafilclearance ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere (som ritonavir, ketokonazol, itraconazol, erytromycin, cimetidin).

Med unntak av ritonavir, der samtidig administrering med sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3), skal personer som får samtidig behandling med CYP3A4-hemmere rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri. En tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon hos pasienter som behandles med alfablokkere (f.eks. alfuzosin, doksazosin eller tamsulosin), skal pasientene først være stabile på alfablokkerbehandlingen før start av sildenafilbehandling. Pasienter som tar alfablokkere skal også rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri, siden en tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sildenafil er vist å forsterke den hypotensive effekten av nitrater, hvilket stemmer overens med dets kjente effekt på nitrogenoksid / syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-veien (se pkt. 5.1). Samtidig inntak av sildenafil og nitrogenoksid-donorer (som amylnitritt) eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert.

Samtidig administrering av Viagra Reseptfri med ritonavir (en spesielt sterk hemmer av P450-enzymet) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere, inkludert sildenafil, med guanylat-syklasestimulatorer som riociguat, er kontraindisert. Det kan potensielt føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Legemidler for behandling av erektil dysfunksjon, inkludert sildenafil, bør ikke anvendes av menn hvor seksuell aktivitet ikke er tilrådelig, og disse pasientene må henvises til lege. Dette omfatter pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, f.eks. nylig (6 måneder) akutt hjerteinfarkt eller hjerneslag, ustabil angina eller alvorlig hjertesvikt.

Sildenafil skal ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, hypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) samt kjent medfødt degenerativ retinasykdom som *retinitis pigmentosa* (et mindretall

av disse pasientene har genetisk betinget forstyrrelse av netthinnens fosfodiesterase). Sikkerheten for sildenafil ikke er undersøkt i disse undergruppene av pasienter, og bruken er derfor kontraindisert.

Sildenafil er kontraindisert hos pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer (se pkt. 4.4).

Viagra Reseptfri skal ikke brukes hos pasienter med anatomisk deformitet av penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom).

Viagra Reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Legemidlet skal ikke brukes av menn uten erektil dysfunksjon.

Dette legemidlet skal ikke brukes av menn under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Erektil dysfunksjon kan knyttes til en rekke medvirkende tilstander, f.eks. hypertensjon, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi eller kardiovaskulær sykdom. Alle menn med erektil dysfunksjon bør rådes til å snakke med lege innen 6 måneder, for å få en klinisk gjennomgang av potensielt underliggende tilstander og risikofaktorer knyttet til erektil dysfunksjon (ED). Hvis symptomer på ED ikke har forbedret seg etter bruk av Viagra Reseptfri ved flere anledninger, eller hvis pasientens erektile dysfunksjon forverres, skal pasienten rådes til å snakke med lege.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Før oppstart av behandling skal legen vurdere pasientens kardiovaskulære status, da det finnes en viss kardial risiko assosiert med seksuell aktivitet.

Legemidler for behandling av erektil dysfunksjon, inkludert sildenafil, er ikke anbefalt til menn som ved lett eller moderat fysisk aktivitet, f.eks. rask gange i 20 minutter eller gå opp to etasjer, blir svært andpustne eller kjenner smerter i brystet.

Følgende pasienter anses å ha lav kardiovaskulær risiko ved seksuell aktivitet: pasienter som har gjennomgått revaskularisering med godt resultat (f.eks. via koronar bypassoperasjon, innføring av stent eller angioplastikk), pasienter med asymptomatisk kontrollert hypertensjon og pasienter med hjerteklaffefeil av mild grad. Disse pasientene kan være egnet for behandling, men bør snakke med legen før de gjenopptar seksuell aktivitet.

Pasienter som tidligere har blitt diagnostisert med følgende sykdommer, må rådes til å snakke med legen før de gjenopptar seksuell aktivitet: ukontrollert hypertensjon, moderat til alvorlig hjerteklaffefeil, dysfunksjon i venstre ventrikel, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati eller annen kardiomyopati eller signifikante arytmier.

Sildenafil har vasodilatoriske egenskaper, hvilket medfører en mild og forbigående reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1). Pasienter med økt følsomhet for vasodilatorer inkluderer de med venstre ventrikel-utløpsobstruksjon (f.eks. aortastenose), eller de med sjeldne syndromer med multippel systematrofi manifestert som alvorlig svekket autonom kontroll av blodtrykket. Menn med slike sykdommer skal ikke bruke legemidlet uten å ha rådført seg med lege.

Sildenafil forsterker den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 4.3).

Etter markedsføring er alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, ustabil angina, plutselig hjertedød, ventrikulære arytmier, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskemisk angrep, hypertensjon og hypotensjon rapportert i forbindelse med bruk av sildenafil. Flesteparten av disse pasientene, men ikke alle, hadde preeksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange av hendelsene inntraff under eller kort tid etter samleie, og noen få hendelser ble rapportert å ha oppstått rett etter

bruk av sildenafil uten seksuell aktivitet. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse hendelsene er relatert til disse faktorene direkte eller til andre faktorer.

Priapisme

Pasienter med tilstander som kan predisponere for priapisme (som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi), bør rådføre seg med legen før bruk av legemidler til behandling av erektil dysfunksjon, inkludert sildenafil.

Langvarige ereksjoner og priapisme har av og til blitt rapportert med sildenafil etter markedsføring. Ved en ereksjon som varer lenger enn 4 timer, bør pasienten oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det føre til vevsskader i penis og permanent tap av potens.

Samtidig bruk med andre behandlinger mot erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av sildenafil med andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Bruk av slike kombinasjoner anbefales derfor ikke.

Effekter på synet

Tilfeller av synsforstyrrelser har blitt rapportert spontant i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere (se pkt. 4.8). Tilfeller av non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati, en sjelden tilstand, har blitt rapportert spontant og i en observasjonsstudie i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å slutte å ta Viagra Reseptfri og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk med CYP3A4-hemmere

Farmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier tyder på en reduksjon av sildenafilclearance ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere (som ketokonazol, itraconazol, erytromycin, cimetidin). Selv om det ikke er observert økt forekomst av bivirkninger hos disse pasientene, bør de rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri. En tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.5 for ytterligere informasjon).

Samtidig bruk med alfablokkere

Forsiktighet må utvises når sildenafil gis til pasienter som tar alfablokkere, da samtidig administrering kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen få mottagelige pasienter (se pkt. 4.5). Dette vil mest sannsynlig inntre innen 4 timer etter dosering med sildenafil. For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon, skal pasienter først være hemodynamisk stabile på alfablokker-behandling før start av sildenafilbehandling. Pasienter som tar alfablokkere skal derfor rådes til å snakke med legen før de tar Viagra Reseptfri, siden en tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem. Behandlingen skal stoppes dersom det oppstår symptomer på postural hypotensjon, og pasienter bør rådføre seg med legen om hva som må gjøres.

Effekter på blødningstendens

Studier med humane blodplater indikerer at sildenafil forsterker den antiaggregerende effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Ingen opplysninger foreligger om sikkerhet ved administrering av sildenafil til pasienter med blødningssykdommer eller aktivt magesår. Bruken av sildenafil er derfor ikke anbefalt hos pasienter med tidligere blødningssykdommer eller aktivt magesår, og skal derfor kun administreres etter konsultasjon med lege.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal rådes til å snakke med lege før de tar Viagra Reseptfri, siden en tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.2 og 5.2 for ytterligere informasjon).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) skal rådes til å snakke med lege før de tar Viagra Reseptfri, siden en tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem (se pkt. 4.2 og 5.2 for ytterligere informasjon).

Laktose

Tablettens filmdrasjering inneholder laktose. Viagra Reseptfri skal ikke gis til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Inntak sammen med alkohol

Et stort alkoholinntak kan midlertidig svekke mannens evne til å få ereksjon. Menn må rådes til å ikke drikke store mengder alkohol før seksuell aktivitet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sildenafil

In vitro-studier

Metabolismen av sildenafil medieres hovedsaklig via cytokrom P450 (CYP)-isoformene 3A4 (hovedvei) og 2C9 (mindre betydningsfull vei). Hemmere av disse isoenzymene kan derfor redusere clearance av sildenafil, og induktorer av disse isoenzymene kan øke clearance av sildenafil.

In vivo-studier

Farmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier tyder på en reduksjon av sildenafilclearance ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere (som ritonavir, ketokonazol, itraconazol, erytromycin, cimetidin). Selv om det ikke er observert økt forekomst av bivirkninger hos disse pasientene, med unntak av personer som tok ritonavir der samtidig administrering med sildenafil er kontraindisert, bør pasientene rådes til å snakke med lege før de tar Viagra Reseptfri. En tablett dose på 25 mg kan være bedre egnet for dem.

Samtidig administrering av hiv-proteasehemmeren ritonavir, som er en spesielt sterk hemmer av P450, ved steady state (500 mg to ganger daglig) og sildenafil (100 mg enkeltdose), ga en 300 % (firedoblet) økning i sildenafil C_{max} og 1000 % (ellevedoblet) økning i sildenafil plasma-AUC. Etter 24 timer var plasmanivået av sildenafil fremdeles ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml når sildenafil ble gitt alene. Dette er i samsvar med ritonavirs markante effekter på et bredt utvalg av P450-substrater. Sildenafil hadde ingen effekt på farmakokinetikken til ritonavir. Basert på disse farmakokinetiske resultatene skal sildenafil og ritonavir ikke administreres samtidig (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av hiv-proteasehemmeren sakonavir, en CYP3A4-hemmer, ved steady state (1200 mg tre ganger daglig) og sildenafil (100 mg enkeltdose) ga en 140 % økning i sildenafil C_{max} og 210 % økning i sildenafil AUC. Sildenafil hadde ingen effekt på farmakokinetikken til sakonavir (se pkt. 4.2). Sterkere CYP3A4-hemmere, slik som ketokonazol og itraconazol, forventes å ha større effekt.

Når en enkeltdose med 100 mg sildenafil ble gitt sammen med erytromycin, som er en spesifikk CYP3A4-hemmer, ved steady state (500 mg to ganger daglig i 5 dager), økte den systemiske eksponeringen (AUC) av sildenafil med 182 %. Hos friske frivillige menn var det ingen holdepunkter for effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC, C_{max} , t_{max} , eliminasjonshastighetskonstanten, eller påfølgende halveringstid av sildenafil eller dets sirkulerende hovedmetabolitt. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hemmer og ikke-spesifikk CYP3A4-hemmer, forårsaket en 56 % økning av plasmakonsentrasjonen av sildenafil når det ble gitt sammen med sildenafil (50 mg) til friske frivillige.

Grapefruktjuice er en svak hemmer av CYP3A4-metabolisme i tarmveggen, og kan gi moderat økning av sildenafil plasmakonsentrasjon.

Enkeltdoser av antacida (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid) påvirket ikke biotilgjengeligheten av sildenafil.

Spesifikke interaksjonsstudier ble ikke utført for alle legemidler, men farmakokinetiske analyser viste ingen effekt av samtidig behandling på sildenafilis farmakokinetikk med gruppen CYP2C9-hemmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hemmere (som selektive serotoninreopptakshemmere, trisykliske antidepressiva), tiazid og relaterte diuretika, loop- og kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, kalsiumkanalblokkere, beta-adrenoreseptor-antagonister eller induktorer av CYP450-metabolisme (som rifampicin, barbiturater). I en studie med friske, mannlige frivillige resulterte samtidig administrering av endotelinantagonisten bosentan (en induktor av CYP3A4 [moderat], CYP2C9 og muligens av CYP2C19) ved steady state (125 mg to ganger daglig) med sildenafil ved steady state (80 mg tre ganger daglig) i en reduksjon i sildenafilis AUC og C_{max} på henholdsvis 62,6 % og 55,4 %. Samtidig administrering av sterke CYP3A4-induktorer, som rifampicin, forventes derfor å føre til en kraftigere reduksjon i plasmakonsentrasjonen av sildenafil.

Nikorandil er en blanding av kaliumkanalaktivator og nitrat. På grunn av nitratkomponenten har nikorandil potensial til å føre til alvorlige interaksjoner med sildenafil.

Effekter av sildenafil på andre legemidler

In vitro-studier

Sildenafil er en svak hemmer av cytokrom P450-isoformene 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150$ mikromM). Med toppverdier for sildenafilis plasmakonsentrasjon på ca. 1 mikromM etter 100 mg sildenafil, er det usannsynlig at Viagra Reseptfri vil endre clearance av substratene for disse isoenzymene.

Det finnes ingen data på interaksjon mellom sildenafil og ikke-spesifikke fosfodiesterasehemmere som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo-studier

I overensstemmelse med den kjente effekten på nitrogenoksid/cGMP-reaksjonsveien (se pkt. 5.1) forsterket sildenafil den hypotensive effekten av nitrater, og samtidig behandling med nitrogenoksiddonorer eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med sildenafil hos pasienter som tar alfablokkere, kan føre til symptomatisk hypotensjon hos noen få mottagelige pasienter. Dette vil mest sannsynlig inntre innen 4 timer etter dosering med sildenafil (se pkt. 4.2 og 4.4). I tre spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier ble alfablokkeren doksazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) gitt samtidig til pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabilisert på doksazosinbehandling. I disse studiepopulasjonene ble det observert gjennomsnittlige tilleggsreduksjoner ved systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, samt gjennomsnittlige tilleggsreduksjoner av blodtrykk målt stående på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doksazosin ble gitt samtidig til pasienter stabilisert på doksazosinbehandling, var det sjeldne rapporter om pasienter som opplevde symptomatisk postural hypotensjon. Disse rapportene inkluderte svimmelhet og ørhet, men ikke synkope.

Ingen signifikante interaksjoner ble vist da sildenafil (50 mg) ble administrert sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg). Begge metaboliseres av CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre (150 mg).

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke den hypotensive effekten av alkohol hos friske frivillige med gjennomsnittlige maksimale alkoholkoncentrasjoner i blod på 80 mg/dl.

Ved en sammenslåing av følgende klasser av antihypertensiv medisiner: diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, antihypertensive legemidler (vasodilatorer og sentraltvirkende), adrenerg reseptor-nervecelleblokkere, kalsiumkanalblokkere og alfa-adrenoreseptorblokkere, ble det ikke vist noen forskjell i bivirkningsprofil hos pasienter som fikk sildenafil, sammenlignet med placebobehandling. I en spesifikk interaksjonsstudie hvor sildenafil (100 mg) ble gitt samtidig med amlodipin til hypertensive pasienter, var det en ytterligere reduksjon i systolisk blodtrykk målt liggende på 8 mmHg. Tilsvarende ytterligere reduksjon av diastolisk blodtrykk målt liggende var 7 mmHg. Disse ytterligere reduksjonene i blodtrykket var i samme størrelsesorden som de som ble sett når sildenafil ble gitt alene til friske frivillige (se pkt. 5.1).

Sildenafil (100 mg) har ingen effekt på steady state-farmakokinetikken til hiv-proteasehemmerne sakonavir og ritonavir, som begge er CYP3A4-substrater.

Hos friske, mannlige frivillige ga sildenafil ved steady state (80 mg tre ganger daglig) en 49,8 % økning i bosentans AUC og en 42 % økning i bosentans C_{max} (125 mg to ganger daglig).

Tillegg av en enkeltdose sildenafil til sakubitril/valsartan ved steady state hos pasienter med hypertensjon ble assosiert med en signifikant større blodtryksreduksjon sammenlignet med kun sakubitril/valsartan. Derfor bør det utvises forsiktighet ved oppstart av sildenafil hos pasienter som behandles med sakubitril/valsartan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Viagra Reseptfri er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte studier av gravide eller ammende kvinner. Ingen relevante bivirkninger ble påvist i reproduksjonsstudier med rotter og kaniner etter oral administrering av sildenafil.

Det var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi etter en oral enkeltdose på 100 mg sildenafil hos friske frivillige (se pkt. 5.1).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Siden svimmelhet og synsforstyrrelser ble rapportert i kliniske studier med sildenafil, må pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på dette legemidlet, før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til Viagra er basert på > 9000 pasienter i > 70 dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier. De vanligst rapporterte bivirkningene blant sildenafilbehandlede pasienter i kliniske studier var hodepine, rødme, dyspepsi, nesetetthet, svimmelhet, kvalme, hetetokter, synsforstyrrelser, cyanopsi og tåkesyn.

Bivirkninger observert etter markedsføring er samlet over en estimert periode på > 10 år. Ikke alle bivirkninger er rapportert til innehaveren av markedsføringstillatelsen, og er derfor heller ikke inkludert i bivirkningsdatabasen. Frekvensen av disse bivirkningene kan derfor ikke fastslås med sikkerhet.

Bivirkningstabell

I tabellen under er alle bivirkninger av medisinsk betydning som oppsto i kliniske studier med en forekomst større enn placebo, angitt etter organklasse og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige

($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger av medisinsk betydning rapportert med en forekomst større enn placebo i kontrollerte kliniske studier, og bivirkninger av medisinsk betydning rapportert etter markedsføring

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Rhinitt	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Søvnighet, hypoestesi	Cerebrovaskulære hendelser, transitorisk iskemisk angrep, kramper*, tilbakevendende krampeanfall*, synkope
Øyesykdommer		Forvrengning av farge-synet**, synsforstyrrelser, tåkesyn	Forstyrrelser i tåresekresjonen***, øyesmerter, fotofobi, fotopsi, okulær hyperemi, visuell lyshet, konjunktivitt	Non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION)*, retinal vaskulær okklusjon*, retinablødning, arteriosklerotisk retinopati, retinalidelse, glaukom, synsfeltdefekt, diplopi, redusert synsskarphet, myopi, astenopi, "fluer" i synsfeltet (vitreous floaters), irisforstyrrelse, mydriasis, syn av ringer rundt lyskilder, øyeødem, hevelse i øyet, øyelidelse, konjunktival hyperemi, øyeirritasjon, unormal følelse i øyet, øyelokk-ødem, skleral misfarging
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo, tinnitus	Døvhets
Hjerte-sykdommer			Takykardi, palpitasjoner	Plutselig hjertedød*, hjerteinfarkt, ventrikulær arytmi*, atrieflimmer, ustabil angina
Karsykdommer		Rødme, hetetokter	Hypertensjon, hypotensjon	

Organklasse-system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Nesetetthet	Neseblødning, sinustetthet	Tetthet i halsen, neseødem, nesetørrhet
Gastro-intestinale sykdommer		Kvalme, dyspepsi	Gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, øvre magesmerter, munntørrhet	Oral hypoestesi
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett	Stevens-Johnson syndrom (SJS)*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi, smerter i ekstremitetene	
Sykdommer i nyre og urinveier			Hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer				Blødning i penis, priapisme*, hematospermi, forlenget ereksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Brystsmerter, fatigue, varmekfølelse	Irritabilitet
Undersøkelser			Økt hjerterefrekvens	

*Kun rapportert etter markedsføring

**Forvrengning av fargesynet: kloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erytropsi og xantopsi

***Forstyrrelser i tåresekresjonen: tørre øyne, forstyrrelse i tåresekresjon og økt tåresekresjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I enkeldosestudier hos frivillige med doser opptil 800 mg var bivirkningene tilsvarende de som ble sett ved lavere doser, men forekomsten og alvorlighetsgraden økte. Doser på 200 mg resulterte ikke i økt effekt, men forekomsten av bivirkninger (hodepine, rødme, svimmelhet, dyspepsi, nesetetthet, synsforstyrrelser) økte.

Ved eventuell overdose gis standard støttende behandling ved behov. Dialyse antas ikke å øke clearance ettersom sildenafil i høy grad er plasmaproteinbundet og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E03

Virkningsmekanisme

Sildenafil er en peroral behandling av erektil dysfunksjon. Under naturlige omstendigheter, det vil si ved seksuell stimulering, gjenoppretter sildenafil nedsatt erektil funksjon ved å øke blodtilførselen til penis.

Den fysiologiske mekanismen som gir ereksjon av penis, involverer frigivelse av nitrogenoksid (NO) i corpus cavernosum ved seksuell stimulering. Nitrogenoksid aktiverer deretter enzymet guanylatsyklase, som resulterer i økt nivå av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som relakserer glatt muskulatur i corpus cavernosum, slik at blodet kan strømme inn.

Sildenafil er en potent og selektiv hemmer av cGMP-spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5) i corpus cavernosum, hvor PDE5 er ansvarlig for degradering av cGMP. Sildenafil har et perifert virkningssted for ereksjoner. Sildenafil har ingen direkte relakserende effekt på isolert humant corpus cavernosum-vev, men forsterker den relakserende effekten av NO på dette vevet. Når NO/cGMP-veien aktiveres, noe som skjer ved seksuell stimulering, vil sildenafil hemming av PDE5 resultere i høyere nivå av cGMP i corpus cavernosum. Seksuell stimulering er derfor nødvendig for at sildenafil skal gi den tiltenkte gunstige farmakologiske effekten.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at sildenafil er selektiv for PDE5, som er involvert i ereksjonsprosessen. Dets effekt er mer potent på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 ganger høyere enn for PDE6, som er involvert i fototransduksjonsveien i retina. Ved doser på 100 mg er selektiviteten 80 ganger høyere enn for PDE1, og mer enn 700 ganger høyere enn for PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sildenafil mer enn 4000 ganger høyere selektivitet for PDE5 enn for PDE3, den cAMP-spesifikke fosfodiesteraseisoformen som er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

En klinisk studie ble spesifikt designet for å undersøke hvor lang tid etter dosering sildenafil kunne gi ereksjon som respons på seksuell stimulering. I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) hos fastende pasienter var mediantiden før oppnådd ereksjon med 60 % rigiditet (nok til samleie) 25 minutter (12–37 minutter) for dem som oppnådde ereksjon med sildenafil 50 mg.

Sildenafil gir milde og forbigående blodtrykksfall som i de fleste tilfeller ikke gir klinisk effekt. Gjennomsnittlig maksimalt fall i systolisk blodtrykk målt liggende etter en peroral dose på 100 mg sildenafil var 8,4 mmHg. Den tilsvarende endringen i diastolisk blodtrykk målt liggende var 5,5 mmHg. Disse blodtrykksfallene er forenlige med den vasodilatoriske effekten av sildenafil, og beror sannsynligvis på økte cGMP-nivåer i vaskulær glatt muskulatur. Enkeltdoser av sildenafil opptil 100 mg gitt peroralt til friske frivillige personer, ga ingen klinisk relevante effekter på EKG.

I en studie av de hemodynamiske effektene av en enkeltdose på 100 mg sildenafil gitt peroralt til 14 pasienter med alvorlig koronar arteriell sykdom (CAD) (> 70 % stenose i minst én koronararterie), ble gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende redusert med henholdsvis 7 % og 6 % sammenlignet med baseline. Gjennomsnittlig pulmonært systolisk blodtrykk ble redusert med 9 %. Sildenafil viste ingen effekt på minuttvolumet og svekket ikke blodtilførselen gjennom de forsnævrede koronararteriene.

En dobbeltblindet, placebokontrollert studie med stressøvelser evaluerte 144 pasienter med erektil dysfunksjon og kronisk stabil angina som regelmessig brukte legemidler mot angina (bortsett fra nitrater). Resultatene etter en 100 mg dose viste ingen klinisk relevante forskjeller mellom sildenafil og placebo i tid frem til begrensende angina.

Milde og forbigående endringer i evnen til å skille farger (blått/grønt) ble observert hos noen personer ved test med Farnsworth-Munsell 100 farge-test 1 time etter inntak av en 100 mg dose. Ingen effekter ble observert 2 timer etter dosering. Mekanismen for denne endringen i evnen til å skille farger er sannsynligvis relatert til hemming av PDE6, som er involvert i retinas fototransduksjonskaskade. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphet eller kontrastsensitivitet. I en liten placebokontrollert studie hos pasienter med dokumentert tidlig aldersrelatert makuladegenerasjon (n=9) ga sildenafil (i en enkeltdose på 100 mg) ingen klinisk relevante endringer i utførte synsprøver (synsskarphet, Amsler-kort, fargediskriminering med trafikklyssimulator, Humphrey-perimeter og fotostress).

Det var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi etter en peroral enkeltdose på 100 mg sildenafil hos friske frivillige (se pkt. 4.6).

Ytterligere informasjon om kliniske studier

I kliniske studier ble sildenafil (doser fra 25 til 100 mg) administrert til over 8000 pasienter i alderen 19–87 år. Følgende pasientgrupper var representert: eldre (19,9 %), pasienter med hypertensjon (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), iskemisk hjertesykdom (5,8 %), hyperlipidemi (19,8 %), ryggmargsskade (0,6 %), depresjon (5,2 %), transuretral prostatareseksjon (3,7 %), radikal prostatektomi (3,3 %). Følgende grupper var ikke godt representert eller ekskludert fra kliniske studier: pasienter som hadde gjennomgått bekkenkirurgi eller strålebehandling, pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon og pasienter med visse kardiovaskulære tilstander (se pkt. 4.3).

I studier med faste doser var andelen pasienter som rapporterte at behandling ga forbedret ereksjon på 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) og 82 % (100 mg) sammenlignet med 25 % for placebo. I kontrollerte kliniske studier var seponeringsfrekvensen relatert til sildenafil lav og tilsvarende den i placebogruppen.

Basert på alle studiene var andelen pasienter som rapporterte forbedring ved bruk av sildenafil, følgende: psykogen erektil dysfunksjon (84 %), blandet erektil dysfunksjon (77 %), organisk erektil dysfunksjon (68 %), eldre (67 %), diabetes mellitus (59 %), iskemisk hjertesykdom (69 %), hypertensjon (68 %), TURP (61 %), radikal prostatektomi (43 %), ryggmargsskade (83 %), depresjon (75 %). I langtidsstudier ble sikkerheten og effekten av sildenafil opprettholdt.

Fire kliniske studier (148-102, 148-364 og 101/101B og A1481239) sammenlignet direkte effekten av faste 50 mg doser sildenafil og dobbeltblindet placebo, der dosen ble tatt omtrent 1 time før seksuell aktivitet av menn med ED i behandlingsperioder på 8–24 uker. Effekt ble vurdert ved hjelp av dagbøker som ble brukt til å registrere informasjon om hver seksuelle hendelse, og spørreskjema for seksuell funksjon, IIEF (International Index of Erectile Function). Menn ble fortalt at seksuell stimulering var nødvendig for å få effekt, og at ereksjon ikke ville skje ved manglende seksuell stimulering. Sammenlignet med placebo forårsaket sildenafil 50 mg klinisk og statistisk signifikante forbedringer i andel ereksjoner som var tilstrekkelige til samleie, og ereksjoner som varte lenge nok til å fullføre samleie. Alle de følgende resultatene med sildenafil 50 mg var også klinisk og statistisk signifikant forskjellig fra placebo, med mindre noe annet ble angitt. Sildenafil 50 mg forbedret menns tro på å få og beholde en ereksjon. Sildenafil 50 mg forbedret også menns tilfredshet med samleie, orgasme, seksuelt forhold til partner og generelt sexliv. Sildenafil 50 mg hadde ingen klinisk signifikant effekt på sexlyst. Menn (som hadde effekt av sildenafil 50 mg) rapporterte forbedret funksjon (hardere ereksjon som varte lenge nok til å fullføre samleiet) etter første dose (40,8 % for 50 mg og 14,6 % for placebo). Noen menn rapporterte imidlertid kun forbedringer etter flere (opptil 8) doser (78,4 % for 50 mg og 46,7 % for placebo). Sildenafil 50 mg var effektiv på ulike tidspunkter etter dosering, fra mindre enn 1 time og opptil 4 timer etter administrering. I de to studiene som inkluderte vurdering av livskvalitet (148–102, 148–364), rapporterte menn som var behandlet med sildenafil, mindre besvær knyttet til ereksjonsproblemer enn menn som fikk placebo. Én studie (A1481239) brukte flere spørreskjemaer for å evaluere effekten av sildenafil på seksuell ytelse og

forhold til partner. I denne studien rapporterte menn som tok sildenafil 50 mg 30 minutter til én time før seksuell aktivitet, om forbedret kvalitet på ereksjoner og tilfredshet med seksuelle opplevelser, forbedret forhold til partner, økt selvtillit og selvfølelse og mindre angst for å utføre samleie enn menn som tok placebo. Effekten av og tilfredsheten med behandlingen opprettholdes ved langsiktig oppfølgingsbehandling (ett år eller mer) (studie 148-101C). I studien (148-101B) der partnertilfredshet ved samleie ble vurdert, rapporterte kvinnelige partnere til menn som ble behandlet med sildenafil 50 mg, om økt tilfredshet under samleie sammenlignet med partnere til menn som ble behandlet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Viagra Reseptfri i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av erektil dysfunksjon. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sildenafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon oppnås mellom 30 og 120 minutter (median 60 minutter) etter peroral dosering fastende. Den gjennomsnittlige absolutte biotilgjengeligheten er 41 % (25–63 %). Etter peroral dosering av sildenafil øker AUC og C_{max} proporsjonalt med dosen over den anbefalte doseskalaen (25–100 mg).

Når sildenafil tas sammen med mat, reduseres absorpsjonshastigheten med gjennomsnittlig forsinkelse i t_{max} på 60 minutter og gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 29 %.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (V_d) for sildenafil er 105 l, noe som indikerer distribusjon til vev. Etter en peroral enkeltdose på 100 mg blir den maksimale totale plasmakonsentrasjonen av sildenafil i gjennomsnitt ca. 440 ng/ml (CV 40 %). Ettersom sildenafil (og dets viktigste sirkulerende N-desmetylmetylmetabolitt) er 96 % bundet til plasmaproteiner, blir den maksimale plasmakonsentrasjonen av fritt sildenafil i gjennomsnitt 18 ng/ml (38 nM). Proteinbinding er uavhengig av total legemiddelkonsentrasjon.

Hos friske frivillige som fikk sildenafil (100 mg enkeltdose), ble mindre enn 0,0002 % (gjennomsnittlig 188 ng) av gitt dose funnet i ejakulat 90 minutter etter dosering.

Biotransformasjon

Sildenafil elimineres hovedsakelig av de hepatiske mikrosomale isoenzymene CYP3A4 (hovedvei) og CYP2C9 (mindre viktig vei). Den viktigste sirkulerende metabolitten kommer fra N-demetylering av sildenafil. Denne metabolitten har en selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som er lik den for sildenafil, og en *in vitro*-aktivitet overfor PDE5 på ca. 50 % av modersubstansen. Plasmakonsentrasjoner av denne metabolitten er ca. 40 % av de som observeres for sildenafil. N-desmetylmetylmetabolitten metaboliseres videre, med en terminal halveringstid på ca. 4 timer.

Eliminasjon

Total clearance av sildenafil er 41 l/time, hvilket medfører en terminal halveringstid på 3–5 timer. Etter enten peroral eller intravenøs administrering utskilles sildenafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 80 % av administrert peroral dose) og i mindre utstrekning i urinen (ca. 13 % av administrert peroral dose).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre

Friske frivillige eldre (65 år eller eldre) hadde redusert clearance av sildenafil, hvilket resulterte i ca. 90 % høyere plasmakonsentrasjoner av sildenafil og den aktive N-desmetylmetylmetabolitten sammenlignet med konsentrasjonene hos yngre friske frivillige (18–45 år). Tilsvarende økning i

plasmakonsentrasjonen av fritt sildenafil var ca. 40 % pga. aldersbetingede forskjeller i plasmaproteinbinding.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos frivillige med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance = 30–80 ml/min) var farmakokinetikken til sildenafil ved en peroral enkeltdose på 50 mg ikke endret. Gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ for N-desmetylmetylmetabolitten økte med opptil henholdsvis 126 % og 73 %, sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt nyrefunksjon. Grunnet stor variasjon mellom forsøkspersonene var disse forskjellene imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) var clearance av sildenafil redusert, hvilket medførte gjennomsnittlige økninger i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis 100 % og 88 % sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt nyrefunksjon. Dessuten økte AUC og $C_{\max}$ signifikant med henholdsvis 200 % og 79 % for N-desmetylmetylmetabolitten.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med lett til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) var sildenafil's clearance redusert, hvilket medførte økninger i AUC (85 %) og $C_{\max}$ (47 %) sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til sildenafil har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

cellulose, mikrokrystallinsk
kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)
krysskarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmdrasjering:

hypromellose
titandioksid (E171)
laktose
triacetin
indigokarmin aluminiumslakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumsblistar i esker med 2, 4 eller 8 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV,
Capelle aan den IJssel,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12416

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Første markedsføringstillatelse: 22. august 2019

Siste fornyelse: 13. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

02.05.2024