

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sildenafil Krka 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder sildenafilsitrat tilsvarende 50 mg sildenafil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

- laktose: 3,8 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til nesten hvite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket med tallet 50 på den ene siden.
Tablettstørrelse: ca. 11,5 mm x 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sildenafil Krka 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 Sildenafil Krka skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne

Anbefalt dose er 50 mg tatt ved behov ca. én time før seksuell aktivitet.

Høyeste anbefalte doseringshyppighet er én tablett per dag.

Hvis Sildenafil Krka tas sammen med mat, kan virkningen forsinkes i forhold til om den tas fastende (se pkt. 5.2).

Pasienter må informeres om at Sildenafil Krka 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.

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 (kreatininclearance = 30-80 ml/min).

Sildenafilclearance er redusert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). En tablett dose på 25 mg kan derfor være bedre egnet for dem (se pkt. 4.4 for ytterligere informasjon).

Nedsatt leverfunksjon

Sildenafilclearance er redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (f.eks. cirrhose). En tablett dose på 25 mg kan derfor 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

Sildenafil Krka er ikke indisert til personer under 18 år.

Bruk hos pasienter som tar andre legemidler

Med unntak av ritonavir hvor samtidig bruk av sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3), bør en startdose på 25 mg overveies til pasienter som samtidig behandles med CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon hos pasienter som behandles med alfablokkere, skal pasientene først være stabile på alfablokkerbehandlingen før start av sildenafilbehandling. I tillegg skal oppstart av sildenafil med en dose på 25 mg vurderes (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 nitrogenoksiddonorer (som amylnitritt) eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert.

Samtidig administrering av Sildenafil Krka 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 guanylatysyklasestimulatorer som riociguat, er kontraindisert. Det kan potensielt føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Legemidler for behandling av erektil dysfunksjon, inkludert sildenafil, skal ikke anvendes av menn hvor seksuell aktivitet ikke er tilrådelig (f.eks. pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer som ustabil angina eller alvorlig hjertesvikt).

Sildenafil Krka 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).

Sikkerheten til sildenafil er ikke undersøkt i følgende undergrupper av pasienter, og bruken er derfor kontraindisert: alvorlig nedsatt leverfunksjon, hypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg), nylig (6 måneder) slag eller hjerteinfarkt samt kjent medfødt degenerativ retinasykdom som *retinitis pigmentosa* (et mindretall av disse pasientene har genetisk betinget forstyrrelse av netthinnens fosfodiesteraser).

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

Sildenafil Krka er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Legemidlet skal ikke brukes av menn uten erektile dysfunksjon.

Dette legemidlet skal ikke brukes av menn under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektile dysfunksjon samt fastslå mulige underliggende årsaker innen 6 måneder etter oppstart av behandling med Sildenafil Krka.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Sildenafil har vasodilatoriske egenskaper, hvilket medfører en mild og forbigående reduksjon av blodtrykket (se pkt. 5.1). Kardiovaskulær status hos menn bør vurderes før oppstart av behandling. Pasienter med visse underliggende tilstander kan få bivirkninger av de vasodilatoriske effektene, særlig i kombinasjon med seksuell aktivitet. Pasienter med økt følsomhet for vasodilatorer inkluderer de med venstre ventrikkel-utløpsobstruksjon (f.eks. aortastenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati), eller de med det sjeldne syndromet multipel systematrofi manifestert som alvorlig svekket autonom kontroll av blodtrykket. Menn med slike sykdommer skal ikke bruke legemidlet uten å ha rådført seg med lege.

Legemidler for behandling av erektile 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: 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.

Pasienter som tidligere har blitt diagnostisert med følgende sykdommer, må rådes til å snakke med lege: ukontrollert hypertensjon, moderat til alvorlig hjerteklaffefeil, dysfunksjon i venstre ventrikkel, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og annen kardiomyopati, eller signifikante arytmier.

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 erektile dysfunksjon, inkludert sildenafil (se pkt. 4.3).

Langvarige ereksjoner og priapisme har 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 av andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av sildenafil med andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot arteriell pulmonal hypertensjon (PAH) som inneholder sildenafil, eller 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 Sildenafil Krka og kontakte lege umiddelbart dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se pkt. 4.3).

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 alfablokkerbehandling før start av sildenafilbehandling.

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. Bruk av sildenafil er derfor ikke anbefalt hos pasienter med blødningssykdommer i anamnesen eller aktivt magesår, og skal derfor kun administreres etter konsultasjon med lege.

Kvinner

Sildenafil Krka er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Hjelpestoffer

Sildenafil Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sildenafil

In vitro-studier

Metabolismen av sildenafil medieres hovedsakelig 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

Farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra kliniske studier tyder på en reduksjon av sildenafilclearance ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere som ritonavir, ketokonazol, itraconazol, erytromycin og cimetidin. Selv om det ikke er observert økt forekomst av bivirkninger hos disse pasientene, med unntak av personer som tok ritonavir, bør en startdose på 25 mg vurderes når sildenafil brukes samtidig med CYP3A4-hemmere.

Hiv-proteasehemmeren ritonavir er en spesielt sterk hemmer av P450. Samtidig administrering av ritonavir ved steady state (500 mg to ganger daglig) og sildenafil (100 mg enkeltdose), ga en 300 % (firedoblet) økning i sildenafilens C_{max} og 1000 % (ellevedoblet) økning i sildenafilens 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 sildenafilens C_{max} og 210 % økning i sildenafilens AUC. Sildenafil hadde ingen effekt på farmakokinetikken til sakonavir (se pkt. 4.2). Sterkere CYP3A4-hemmere som ketokonazol og itraconazol, forventes å ha større effekt.

Når en enkeltdose med 100 mg sildenafil ble gitt sammen med erytromycin, en moderat 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 dens sirkulerende hovedmetabolitt. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hemmer og ikke-spesifikk CYP3A4-hemmer, forårsaket en 56 % økning av plasmakonsentrasjonen av sildenafil når den 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 sildenafilens plasmakonsentrasjon.

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

Spesifikke interaksjonsstudier ble ikke utført for alle legemidler, men farmakokinetiske populasjonsanalyser viste ingen effekt av samtidig behandling på sildenafilens farmakokinetikk for gruppene CYP2C9-hemmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hemmere (som selektive serotoninreopptakshemmere, trisykliske antidepressiva), tiazid og relaterte diuretika, loop- og kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, kalsiumkanalblokkere, adrenerge betareseptorantagonister (betablokkere) eller induktorer av CYP450-metabolisme (som rifampicin, barbiturater). I en studie med friske frivillige menn, 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 sildenafilens 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 ($IC_{50} > 150$ mikromol). Med toppverdier for sildenafilens plasmakonsentrasjon på ca. 1 mikromol etter 100 mg sildenafil, er det usannsynlig at sildenafil vil endre clearance av substrater 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 dens kjente effekter 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).

Riociguat: 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 av 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), som 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 alkoholkonversjoner i blod på 80 mg/dl.

Ved en sammenslåing av følgende klasser av antihypertensive legemidler: diuretika, betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, antihypertensive legemidler (vasodilatorer og sentraltvirkende), adrenerge reseptor-nervecelleblokkere, kalsiumkanalblokkere og alfablokkere, 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 sakinavir og ritonavir, som begge er CYP3A4-substrater.

Hos friske, frivillige menn 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 forbundet med en signifikant større blodtryksreduksjon sammenlignet med kun sakubitril/valsartan. Forsiktighet bør derfor utvises ved oppstart av sildenafil hos pasienter som behandles med sakubitril/valsartan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Sildenafil Krka 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 Sildenafil Krka før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til sildenafil er basert på 9570 pasienter i 74 dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier. De vanligst rapporterte bivirkningene blant sildenafilbehandlede pasienter i kliniske studier var hodepine, flushing, 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 organklassesystem 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			Overfølsomhet	

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 $< 1/1000$)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Somnolens, hypoestesi	Cerebrovaskulær hendelse, transitorisk iskemisk attack, krampeanfall*, tilbakevendende krampeanfall*, synkope
Øyesykdommer		Forvrengt fargesyn**, synsforstyrrelse, tåkesyn	Lakrimasjonsforstyrrelse***, øyesmerter, fotofobi, fotopsi, okulær hyperemi, forsterket synsopplevelse av lys, 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		Flushing, hetetokter	Hypertensjon, hypotensjon	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Nesetetthet	Neseblødning, sinusetthet	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)*

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 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

**Forvrengt fargesyn: kloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erytropsi og xantopsi

***Lakrimasjonsforstyrrelser: tørre øyne, lakrimasjonsforstyrrelse 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

Symptomer

I enkeltdosestudier 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, flushing, svimmelhet, dyspepsi, nesetetthet, synsforstyrrelser) økte.

Behandling

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 oral 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 nedbryting av cGMP. Sildenafil har en perifer virkning på ereksjoner. Sildenafil har ingen direkte relakserende effekt på isolert humant corpus cavernosum-vev, men forsterker kraftig 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. Sildenafils 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 PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sildenafil har 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

To kliniske studier ble spesifikt utformet for å undersøke tidsvinduet etter dosering som sildenafil kan 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 (variasjon 12–37 minutter) med sildenafil. I en separat RigiScan-studie, ga sildenafil fremdeles ereksjon som respons på seksuell stimulering 4-5 timer etter dosering.

Sildenafil gir milde og forbigående blodtrykksreduksjoner som i de fleste tilfeller ikke gir kliniske effekter. Gjennomsnittlig maksimal reduksjon i systolisk blodtrykk målt liggende etter en oral dose på 100 mg sildenafil, var 8,4 mmHg. Den tilsvarende endringen i diastolisk blodtrykk målt liggende var 5,5 mmHg. Disse blodtrykksreduksjonene er forenlige med den vasodilatoriske effekten av sildenafil, og beror sannsynligvis på økte cGMP-nivåer i vaskulær glatt muskulatur. Enkelt doser av sildenafil opptil 100 mg gitt oralt til friske frivillige personer, ga ingen klinisk relevante effekter på EKG.

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

En dobbeltblindet, placebokontrollert studie med belastningstest, 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 bruk av 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 signifikante endringer i utførte synsprøver (synsskarphet, Amsler-kort, fargediskriminering med trafikkløssimulator, Humphrey-perimeter og fotostress).

Det var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi etter en oral 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 ble 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.

På tvers av 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.

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Sildenafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon oppnås mellom 30 og 120 minutter (median 60 minutter) etter oral dosering fastende. Den gjennomsnittlige absolutte orale biotilgjengeligheten er 41 % (variasjon 25–63 %). Etter oral 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 (V_d) ved steady state for sildenafil er 105 l, noe som indikerer distribusjon til vev. Etter en oral enkeltdose på 100 mg, er den maksimale totale plasmakonsentrasjonen av sildenafil i gjennomsnitt ca. 440 ng/ml (CV 40 %). Ettersom sildenafil (og dens viktigste sirkulerende N-desmetylmetylmetabolitt) er 96 % bundet til plasmaproteiner, er 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-desmetylmetabolitten 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 oral eller intravenøs administrering, utskilles sildenafil som metabolitter hovedsakelig i feces (ca. 80 % av administrert oral dose) og i mindre utstrekning i urinen (ca. 13 % av administrert oral dose).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre

Friske frivillige eldre (65 år eller eldre) hadde redusert clearance av sildenafil, noe som resulterte i ca. 90 % høyere plasmakonsentrasjoner av sildenafil og den aktive N-desmetylmetabolitten 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 oral enkeltdose på 50 mg ikke endret. Gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ for N-desmetylmetabolitten 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-desmetylmetabolitten.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med lett til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B), var sildenafils clearance redusert, hvilket medførte økninger i AUC (84 %) 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, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Kalsiumhydrogenfosfat
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering
Laktosemonohydrat
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/aluminium): 4 eller 8 filmdrasjerte tabletter i eske.
Perforert endoseblister (PVC/aluminium): 4 x 1 eller 8 x 1 filmdrasjert tablett i eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13760

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2021

10. OPPDATERINGSDATO

31.03.2023