

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Pfizer 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Pfizer 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Pfizer 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg, 50 mg tai 100 mg sildenafiliä (sitraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Laktoosi (monohydraattina)

Yksi 25 mg:n tabletti sisältää 0,9 mg.

Yksi 50 mg:n tabletti sisältää 1,7 mg.

Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 3,5 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (9,2 mm x 6,7 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”25”.

50 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (11,2 mm x 8,1 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”50”.

100 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (14,1 mm x 10,2 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Miesten erektiohäiriöiden hoito. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Pfizer toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa. Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan suurentaa 100 mg:aan tai pienentää 25 mg:aan. Suurin suositeltu annos

on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Samanaikaisesti nautittu ruoka saattaa viivästyttää Sildenafil Pfizer -valmisteen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaille).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Koska sildenafiliin puhdistuma on pienentynyt vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), 25 mg:n annosta on harkittava. Tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Maksan vajaatoiminta

Koska sildenafiliin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esim. kirroosi), 25 mg:n annosta on harkittava. Tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Sildenafil Pfizer -tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille.

Potilaat, jotka käyttävät jotain muuta lääkevalmistetta

Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4-estäjiä, on harkittava 25 mg:n aloitusannosta (ks. kohta 4.5). Poikkeuksena ritonaviiri, jonka kanssa sildenafiliin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

Antotapa

Otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Typpioksidisi/syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP) -systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafiliin on todettu lisäävän nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Sen vuoksi sen samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on vasta-aiheista.

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

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

Sildenafil Pfizer -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyikö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus on syytä tehdä erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sitä aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi, ennen kuin lääkettä harkitaan.

Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

Sildenafil Pfizer lisää nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Markkinoilletulon jälkeen Sildenafil Pfizer -tablettien käytön on ilmoitettu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat, kuten sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema, kammioeräinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, hypertensio ja hypotensio. Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Useimmat ilmoitetuista tapahtumista ilmenivät yhdyntän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia ilmoitettiin pian Sildenafil Pfizer -valmisteen ottamisen jälkeen, vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. On mahdotonta ratkaista, liittyvätkö nämä tapahtumat suoraan edellä mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin.

Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä erektiohäiriölääkkeitä, myös sildenafilia, erektiohäiriöisille potilaille, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

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

Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien tai muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien tai muiden sildenafilia sisältävien pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (REVATIO) tai erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Sen vuoksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Vaikutukset näkökykyyn

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

Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa

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

Samanaikainen käyttö alfasalpaajien kanssa

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

Vaikutukset verenvuotoon

Ihmisten verihiutaleilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa sildenafilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin (typpioksidien luovuttaja) antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta verenvuotosairautta tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastaville potilaille ei ole tietoa. Siksi sildenafilia voidaan antaa tällaisille potilaille ainoastaan perusteellisen hyöty-riskiarvioinnin jälkeen.

Apuaineet

Tablettien kalvopäällyste sisältää laktoosia. Sildenafil Pfizer -tabletteja ei pidä antaa miehille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-meetyymishäiriö.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti. Potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, voidaan sanoa, että tämä lääkevalmiste on ”natriumiton”.

Naiset

Sildenafil Pfizer -tabletteja ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro -tutkimukset

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

In vivo -tutkimukset

Kliinisten tutkimusten populaatio-farmakokineettisten analyysien mukaan sildenafilin puhdistuma pienentyi, kun sildenafilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (ketokonatsoli, erytromysiini, simetidiini) kanssa. Vaikka haittavaikutustapausten määrä ei lisääntynyt sildenafilin ja samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä on harkittava.

HIV-proteaasin estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 300 % kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) (4-kertainen) sekä 1 000 % kasvun sildenafilin pitoisuus-aikakuvaajan alle jääneeseen pinta-alaan (AUC) (11-kertainen). Ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafilipitoisuus plasmassa oli vielä noin 200 ng/ml. Annettaessa ainoastaan sildenafilia sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä tieto on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien merkittävien vaikutusten kanssa. Sildenafililla ei ollut vaikutusta ritonaviirin farmakokinetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4), eikä sildenafilin enimmäisannoksen pidä missään tapauksessa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin sisällä.

HIV-proteaasin estäjä sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 140 % kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) sekä 210 % kasvun sildenafilin pitoisuus-aikakuvaajan alle jääneeseen pinta-alaan (AUC). Sakinaviirin annos oli 1 200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafililla ei ollut vaikutusta sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafilia annettiin 100 mg:n kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti/vrk viiden vuorokauden ajan), sildenafilin systeeminen altistus (AUC) suureni 182 %. Atsitromysiinin (500 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan) vaikutuksesta normaaleiden terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, C_{max} - tai T_{max} -arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafilin tai sen päämetaboliitin puoliintumisaikaan ei saatu näyttöä. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, annosteltuna terveille vapaaehtoisille yhdessä sildenafilin (50 mg) kanssa suurensi plasman sildenafilipitoisuutta 56 %.

Koska greippimehu on heikko CYP3A4:n estäjä suolen seinämässä, sildenafilin ja greippimehun yhteiskäyttö saattaa nostaa sildenafilipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti.

Antasidi (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) kerta-annoksena ei vaikuttanut sildenafilin hyötyosuuteen.

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatio-farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta sildenafilin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini, fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinotonestäjät, trisykliset antidepressantit), tiatsidit ja sen sukuiset diureetit, loop-diureetit, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat tai CYP450:n indusioijat (kuten rifampisiini, barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteeliinantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusioija, CYP2C9:n indusioija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusioija), annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) annettiin samanaikaisesti sildenafilin (annos 80 mg kolmesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa) kanssa, sildenafilin AUC väheni 62,6 % ja C_{max} vastaavasti 55,4 %. Siksi samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n

indusoijan, kuten rifampisiinin, annon odotetaan aiheuttavan vielä suurempaa laskua sildenafilin pitoisuuteen plasmassa.

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi se voi aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia sildenafilin kanssa.

Sildenafilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset

Sildenafil on sytokromi P450 isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että sildenafililla on vaikutusta niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositetuilla annoksilla sildenafilin plasman huippupitoisuus on noin $1 \mu M$.

Sildenafilin ja ei-spesifien fosfodiesterasainestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, välisistä interaktioista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset

Typpioksidisyklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP) -systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu potensioivan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta; siksi sitä ei saa antaa samanaikaisesti typpioksidien luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3).

Riosiguaatti

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

Samanaikainen sildenafilin anto potilaalle, joka saa alfasalpaajahoitoa, voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota. Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa annettiin sildenafilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg) potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu ja vakiintunut alfasalpaajalääkitys doksatsosiinilla (4 mg ja 8 mg). Tässä tutkimuspopulaatiossa verenpaine laski lisää annosryhmittäin makuuasennossa mitattuna keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun säännöllistä doksatsosiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafilia, joillakin potilailla ilmoitettiin oireista ortostaattista hypotensiota. Ilmoitusten mukaan potilailla ilmeni heitehuimausta ja pyöräyttävää tunnetta mutta ei pyörtymisiä.

Mitään merkittävää interaktioita ei ilmennyt, kun sildenafilia (50 mg) annettiin samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa, jotka molemmat metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

Sildenafili (50 mg) ei voimistanut asetyylihalisyylilihapon (150 mg) aiheuttamaa pidentynyttä vuotoaika.

Sildenafili (50 mg) ei lisännyt alkoholin verenpainetta laskevaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla, kun veren maksimialkoholipitoisuus oli keskimäärin 0,8 promillea.

Verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien, kuten diureettien, beetasalpaajien, ACE:n estäjien, angiotensiini II -estäjien, verenpainelääkkeiden (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuronien salpaajien, kalsiuminestäjien sekä alfa-adrenergisten reseptorien estäjien, käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafilia saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista. Yhdessä spesifissä

interaktiotutkimuksessa annettiin 100 mg sildenafilia samanaikaisesti amlodipiinin kanssa verenpainepotilaille. Makuulla mitatun systolisen verenpaineen lasku oli 8 mmHg ja vastaava makuulla mitatun diastolisen verenpaineen lasku oli 7 mmHg. Nämä verenpaineen laskut olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafilia saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafililla (100 mg) ei ollut vaikutusta sakinaviirin ja ritonaviirin (HIV-proteaaasin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil Pfizer ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

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

Rottien ja kaniin lisäntymistutkimuksissa oraalisesti annetun sildenafilin ei todettu aiheuttaneen oleellisia haittavaikutuksia.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sildenafil Pfizer -valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on ilmennyt sildenafililla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden on tarkkailtava Sildenafil Pfizer -tableteista saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafil Pfizer -tablettien turvallisuusprofiili perustuu 9 570 potilaaseen 74 lumekontrolloidussa kliinisessä kaksoissokotutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafililla hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus, heitehuimaus, pahoinvointi, kuumat aallot, näköhäiriöt, syanopsia ja hämärtynyt näkö.

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutus seurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta yli 10 vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu myyntiluvan haltijalle eikä siten viety turvallisuustietokantaan, tällaisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti määrittää.

Haittavaikutukset taulukoituna

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän sildenafiliä kuin lumelääkettä saaneilla, sekä lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeen haittavaikutusseurannassa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infektiot			Nuha	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus, hypestesia	Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus*, kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtyminen
Silmät		Värinäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö	Kyynelintien häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, näköaistimuksen kirkkaus, sidekalvotulehdus	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION)*, verisuonitukos verkkokalvossa*, verkkokalvoverenvuoto, arterioskleroottinen retinopatia, verkkokalvosairaus, glaukooma, näkökenttäpuutos, diplopia, näöntarkkuuden heikkeneminen, myopia, astenopia, lasiaiskellujat, värikalvon häiriö, mydriaasi, valorenkaiden näkeminen, silmäedeema, silmän turpoaminen, silmähäiriö, sidekalvon hyperemia, silmä-ärsytys, epänormaali tuntemus silmässä, silmäluomiturvotus, kovakalvon värimuutos
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen	Kuuroutuminen

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)
Sydän			Takykardia, sydämentykytykset	Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö*, eteisvärinä, epästabiili angina pectoris
Verisuonisto		Kasvojen punoitus ja kuumitus, kuumat aallot	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenän tukkoisuus	Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus	Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen
Ruoansulatus- elimistö		Pahoinvointi, ruoansulatus- häiriöt	Ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen	Suun hypestesia
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu, raajakipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat				Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, pitkittänyt erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne	Ärtyisyys
Tutkimukset			Kiihtynyt sydämensyke	

* Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

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

*** Kyynelinten häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelnesteen erityys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vapaaehtoisilla suoritetuissa kerta-annostutkimuksissa aina 800 mg:n annoksiin asti haittavaikutukset olivat samoja kuin pienempiä annoksia käytettäessä, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuus ja voimakkuus kasvoivat. 200 mg:n annokset eivät lisänneet tehoa, mutta lisäsivät haittavaikutusten (päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumeitus, heitehuimaus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuutta.

Yliannostustapauksessa käytetään tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää perushoitoa. Dialyysin ei uskota lisäävän munuaispuhdistumaa, sillä sildenafili on voimakkaasti plasmaproteiineihin sitoutunut eikä erity virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtselinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04B E03

Vaikutusmekanismi

Sildenafili on suun kautta otettava erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä verenvirtausta penikseen ja korjaa heikentyntä erektiota.

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

Sildenafili on potentti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on hajottaa cGMP paisuvaiskudoksessa. Sildenafilililla on erektiossa paikallinen vaikutus. Sildenafililla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidi/cGMP -systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation johdosta, sildenafili estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneeseen cGMP-pitoisuuksiin paisuvaiskudoksessa. Sen vuoksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota sildenafiliin hyödyllisen farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafilin estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka liittyy erektioprosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:tä kuin muita tunnettuja fosfodiesteriaseja. Sildenafilin on 10 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE6:n estäjä, jota tarvitaan verkkokalvon fototransduktiossa. Annettuna suurimpina suositeltuina annoksina sildenafili on 80 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE1:n estäjä ja yli 700 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE2:n, PDE3:n, PDE4:n, PDE7:n, PDE8:n, PDE9:n, PDE10:n ja PDE11:n estäjä. Erityisesti sildenafili estää PDE5:tä yli 4 000 kertaa selektiivisemmin kuin PDE3:a, joka on cAMP-spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesteriase-isoentsyymi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi kliinistä tutkimusta suunniteltiin arvioimaan erityisesti aikaa lääkkeen ottamisesta sildenafilin aikaansaamaan erektioon (seksuaalisen stimulaation yhteydessä). Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa potilailla, jotka ottivat sildenafilia tyhjän vatsaan, saavutettiin 60 % peniksen jäykkyys (riittää sukupuoliyhdyntään) keskimäärin 25 minuutissa (vaihteluväli 12–37 minuuttia). Toisessa RigiScan-tutkimuksessa sildenafili sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafilin aiheuttaa lievää ja ohimenevää verenpaineen laskua, millä useimmiten ei ole kliinistä merkitystä. 100 mg:n oraalinen annos sildenafilia laski makuulla mitattuna systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpainessa oli 5,5 mmHg. Tämä verenpaineen lasku on yhdenmukainen sildenafilin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa sileän lihaksen kohonnut cGMP-pitoisuus. Terveille vapaaehtoisille annetuilla oraalilla kerta-annoksilla aina 100 mg:aan asti ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG:hen.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin oraalisen 100 mg:n sildenafilikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:llä vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavalla potilaalla (yli 70 % ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa laski 7 % ja diastolinen 6 % verrattuna lähtötasoon. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine laski 9 %. Sildenafililla ei ollut vaikutusta sydämen minuuttivolyymiin, eikä se vaikeuttanut veren virtausta ahtauneissa sepelvaltimoissa.

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

Joillakin henkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100 värin testissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erottamisessa (sininen/vihreä) tunnin kuluttua 100 mg:n annoksen ottamisesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei ollut havaittavissa. Tämän muutoksen värien erottamisessa oletetaan liittyvän PDE6:n inhibitiioon verkkokalvon fototransduktiokaskadissa. Sildenafililla ei ole vaikutusta näön terävyyteen eikä kontrastiherkkyteen. Suppeassa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli todettu varhainen iästä riippuva makuladegeneraatio (n=9), sildenafili (kerta-annos 100 mg) ei aiheuttanut merkitseviä muutoksia suoritetuissa näkötestauksissa (näön terävyys, Amslerin verkko, värien erottelukyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

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

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Sildenafilia on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8 000:lle 19–87-vuotiaalle potilaalle. Näissä tutkimuksissa seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: iäkkäät (19,9 %), verenpainetautiä sairastavat potilaat (30,9 %), diabetespotilaat (20,3 %), potilaat, joilla on iskeeminen sydänsairaus (5,8 %), hyperlipidemiapotilaat (19,8 %), selkäydinvammapotilaat (0,6 %), masennuspotilaat (5,2 %), sekä potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7 %) tai eturauhasen radikaalileikkaus (3,3 %). Potilasmäärät seuraavissa ryhmissä olivat vähäiset tai niitä ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on tehty lantion alueen leikkaus, sädehoitoa saaneet potilaat, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä tiettyä kardiovaskulaarista sairautta sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

Kiinteän annostuksen tutkimuksissa potilaista 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) ja 82 % (100 mg) ilmoitti hoidon parantaneen heidän erektiotaan verrattaessa lumelääkkeeseen (25 %). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sildenafililääkityksen keskeyttäneiden osuus oli vähäinen, samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä.

Kun otetaan huomioon kaikki kliiniset tutkimukset, erektioiden paranemista ilmoittaneiden potilaiden osuus potilasryhmittäin oli seuraava: Psykogeeniset erektiohäiriöt (84 %), sekalaiset erektiohäiriöt (77 %), elimelliset erektiohäiriöt (68 %), iäkkäät (67 %), diabetespotilaat (59 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (69 %), verenpainepotilaat (68 %), TURP-potilaat (61 %), eturauhasen radikaalileikkauspotilaat (43 %), selkäydinvammapotilaat (83 %) ja depressiopotilaat (75 %). Sildenafilin turvallisuus ja teho säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutin kuluessa (mediaani 60 minuuttia) siitä, kun lääke on otettu suun kautta tyhjään vatsaan. Absoluuttinen hyötyosuus oralisessa annostuksessa on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Suositeltuina annoksina (25–100 mg) suun kautta otettuna sildenafiliin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafiliin imeytymistä aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen huippupitoisuuden saavuttamisessa sekä keskimäärin 29 % pienenemisen huippupitoisuudessa.

Jakautuminen

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) on 105 litraa, joten sildenafilii jakautuu kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg annoksen jälkeen sildenafiliin suurin keskimääräinen kokonaispitoisuus plasmassa on noin 440 ng/ml (CV 40 %). Koska sildenafilii (ja sen tärkein N-desmetyylimetaboliitti) sitoutuu 96 %:sti plasman proteiineihin, vapaan sildenafilin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaiskonsentraatiosta.

Terveille vapaaehtoisille annetusta sildenafiliannoksesta (100 mg:n kerta-annos) alle 0,0002 % (keskimäärin 188 ng) löytyi ejakulaatista 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Biotransformaatio

Sildenafilii metaboloituu pääasiallisesti maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (päämetaboliareitti) ja CYP2C9 (sivumetaboliareitti) välityksellä. Tärkein sildenafiliin metaboliitti syntyy N-desmetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samanlainen fosfodiesteriaselektiivisyys kuin sildenafililla ja *in vitro* voimakkuus PDE5:tä kohtaan on noin 50 % pienempi kuin sildenafililla. Tämän metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin 40 % sildenafiliin vastaavista. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

Eliminaatio

Sildenafilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h, jolloin terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 h. Oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen sildenafili erittyy metaboliitteinaan pääasiallisesti ulosteisiin (noin 80 % oraalisesta annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 13 % oraalisesta annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla (yli 65-vuotiailla) sildenafilin puhdistuma oli pienentynyt aiheuttaen noin 90 % suuremmat sildenafilin ja aktiivisen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa verrattuna nuorempiin terveisiin vapaaehtoisin (18–45-vuotiaat). Vastaava kasvu vapaan sildenafilin pitoisuudessa plasmassa oli 40 %, koska plasman proteiineihin sitoutumisessa on iästä johtuvia eroja.

Munuaisten vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma 30–80 ml/min), farmakokinetiikka ei muuttunut oraalisen 50 mg:n sildenafilikerta-annoksen jälkeen. N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) suurenevät vastaavasti enintään 126 % ja enintään 73 % verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoisin. Suuren yksilöllisen vaihtelun vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 100 % nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti 88 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin, terveisiin vapaaehtoisin. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC- ja C_{max} -pitoisuudet suurenevät merkitsevästi (200 % ja 79 %).

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksakirroosi (Child-Pugh luokittelu A ja B), sildenafilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 84 % kasvun kokonaisaltistukseen (AUC) ja 47 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoisin. Sildenafilin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Triasetiini

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Sildenafil Pfizer 25 mg, 50 mg, 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/alumiinifolio -läpipainopakkaus: 2, 4, 8, 12 tai 24 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 28625
50 mg: 28626
100 mg: 28627

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sildenafil Pfizer 25 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil Pfizer 50 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil Pfizer 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: Laktos (som monohydrat)

Varje 25 mg tablett innehåller 0,9 mg.

Varje 50 mg tablett innehåller 1,7 mg.

Varje 100 mg tablett innehåller 3,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

25 mg: Vit till benvit, rundade, rombformade tabletter (9,2 mm x 6,7 mm), märkta ”25” på ena sidan.

50 mg: Vit till benvit, rundade, rombformade tabletter (11,2 mm x 8,1 mm), märkta ”50” på ena sidan.

100 mg: Vit till benvit, rundade, rombformade tabletter (14,1 mm x 10,2 mm), märkta ”100” på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av män med erektil dysfunktion, vilket är en oförmåga att få eller bibehålla en erektion tillräcklig för en tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Sildenafil Pfizer ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

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

Speciella populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Sildenafil Pfizer ska inte användas av personer under 18 år.

Patienter som tar andra läkemedel

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

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

Administreringssätt

Oral användning.

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 kväveoxid-donatorer (såsom amylnitrit) eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat.

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kardiovaskulära riskfaktorer

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

Sildenafil Pfizer 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 Pfizer. 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 Pfizer utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

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

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid erektion som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas.

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

Säkerheten och effekten hos kombinationer av sildenafil och andra PDE5-hämmare, andra behandlingar mot pulmonell arteriell hypertension (PAH) som innehåller sildenafil (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 ett sällsynt tillstånd, icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION) har rapporterats spontant och i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna ska ges råd om att de i händelse av plötslig synstörning ska sluta ta Sildenafil Pfizer och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av ritonavir

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

Samtidig administrering av alfa-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. En dos på 25 mg sildenafil bör övervägas vid behandlingsstart (se avsnitt 4.2). Dessutom bör läkaren informera patienter om vad de ska göra om symtom på postural hypotension uppstår.

Effekt på blödning

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

Hjälpämnen

Laktos finns i tablettens filmdragering. Sildenafil Pfizer ska inte ges till män med sällsynt ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill ”natriumfritt”.

Kvinnor

Sildenafil Pfizer ska inte användas av kvinnor.

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

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar tyder på en minskning av sildenafil clearance vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (såsom ketokonazol, erytromycin, cimetidin). Trots att ingen ökad incidens av biverkningar noterades hos dessa patienter, som fick CYP3A4-hämmare samtidigt som sildenafil, bör en startdos på 25 mg övervägas.

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

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

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

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

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

Specifika interaktionsstudier utfördes inte på alla läkemedel, men populations-farmakokinetiska analyser visade ingen effekt på sildenafil 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 rekommenderade doser, är det osannolikt att sildenafil kommer att ändra clearance av substraterna för dessa isoenzymer.

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

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 kväveoxid-donatorer eller nitrater i någon form är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Riociguat

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

Samtidig behandling med sildenafil till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare kan leda till att en del känsliga patienter upplever symtomgivande blodtryckssänkning. Detta sker troligast inom 4 timmar efter administrering av sildenafil (se avsnitt 4.2 och 4.4). I tre specifika interaktionsstudier administrerades alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och sildenafil (25 mg, 50 mg och 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostata-hyperplasi 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 alkoholvå på, i medeltal, 0,8 promille.

Vid en sammanslagning av följande klasser av antihypertensiva mediciner: diuretika, betareceptorblockerare, ACE-hämmare, angiotensin II antagonister, antihypertensiva läkemedel (vasodilaterare och centralt verkande), adrenerga receptorblockerare, kalciumantagonister och alfareceptorblockerare, visades ingen skillnad i biverkningsprofil hos patienter som tagit sildenafil jämfört med placebobehandling. I en specifik interaktionsstudie där sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, var den genomsnittliga ytterligare sänkningen av systoliskt blodtryck i liggande 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa additiva sänkningar av blodtrycket var i samma storleksordning som när endast sildenafil administrerades till friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Sildenafil Pfizer ska inte användas av kvinnor.

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sildenafil Pfizer kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sildenafil Pfizers 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
-------------------	-------------------------------	------------------------------------	---	--

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
Ogon		Förändringar i färgseendet**, synstörningar, dimsyn	Störningar i tårflödet***, ögonsmärtor, fotofobi, fotopsi, okulär hyperemi, förhöjd uppfattning av ljusstyrka, konjunktivit	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/ neuropati (NAION)*, retinalkärls- ocklusion*, retinal blödning, aterosklerotisk retinopati, sjukdom i näthinnan, glaukom, synfältsstörningar, diplopi, nedsatt synskärpa, myopi, astenopi, glaskroppsgrumling, sjukdom i regnbågshinnan, mydriasis, haloeffekt, ögonödem, ögonsvullnad, ögonsjukdom, konjunktival hyperemi, ögonirritation, onormal känsla i ögat, ögonlocksödem, missfärgning av senhinnan
Oron och balansorgan			Svindel, tinnitus	Dövhet

Systemorgan- klass	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100, <1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000, <1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000, <1/1\ 000$)
Hjärtat			Takykardi, hjärtklappning	Plötslig hjärtdöd*, hjärtinfarkt, ventrikulär arytm*, förmaksflimmer, instabil angina pectoris
Blodkärl		Rodnad, värmevallning	Hypertoni, hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Nästappa	Epistaxis, täppta bihålor	Trånghets känsla i halsen, näsödem, torr näsa
Magtarm- kanalen		Illamående, dyspepsi	Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkning, smärta i övre delen av buk, muntorrhet	Oral hypestesi
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)*
Muskulo- skeletala systemet och bindväv			Myalgi, smärta i extremiteterna	
Njurar och urinvägar			Hematuri	
Reproduktions- organ och bröstkörtel				Blödning i penis, priapism*, hematospermi, förlängda erektioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället			Bröstmärtor, 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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, synrubbning).

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 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 guanilatcyklas, vilket leder till ökade nivåer av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som ger upphov till relaxering av glatt muskulatur i corpus cavernosum och möjliggör inflöde av blod.

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

Farmakodynamisk effekt

In vitro -studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5, som är involverat i erektionsprocessen. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i ljusöverledningen i retina. Vid högsta rekommenderade dos är selektiviteten för PDE5 80 gånger

högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 och PDE11. Framförallt har sildenafil 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktilitet.

Klinisk effekt och säkerhet

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

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger någon klinisk effekt. Den genomsnittliga minskningen i systoliskt blodtryck i liggande efter en 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 sildenafiles vasodilaterande egenskaper och beror troligen på ökade cGMP-nivåer i vaskulär glatt muskulatur. Enstaka perorala doser av sildenafil upp till 100 mg gav ingen klinisk effekt på EKG hos friska frivilliga.

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

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

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

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

Ytterligare information om kliniska studier

I kliniska studier gavs sildenafil till mer än 8 000 patienter i åldersintervallet 19–87 år. Följande patientgrupper var representerade: äldre (19,9 %), patienter med hypertension (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemisk hjärtsjukdom (5,8 %), hyperlipidemi (19,8 %), ryggmärgsskador (0,6 %), depression (5,2 %), transuretral resektion av prostata (3,7 %), radikal prostatektomi (3,3 %). Följande grupper var exkluderade eller var representerade i mindre omfattning i kliniska studier: 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 studier 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 prostataresektion (61 %), radikal prostatektomi (43 %), ryggmärgsskada (83 %), depression (75 %). I långtidsstudier bibehölls effekten och inga ytterligare säkerhetsproblem påvisades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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 moderssubstanten. Plasmakoncentrationerna för denna metabolit är cirka 40 % av dem som observerats för sildenafil. N-desmetylm metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar.

Eliminering

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

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

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

Njurinsufficiens

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-desmetylmeteroliten ökade till 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-desmetylmeteroliten.

Leverinsufficiens

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Kalciumvätefosfat (anhydrat)
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sildenafil Pfizer 25 mg, 50 mg, 100 mg filmdragerade tabletter
PVC/aluminiumfolie -tryckförpackning: 2, 4, 8, 12 eller 24 tabletter.

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

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 28625
50 mg: 28626
100 mg: 28627

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.2.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 16.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.9.2020