

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sildenafil Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Jokainen tabletti sisältää sildenafiliisitraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa sildenafilia.

Sildenafil Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Jokainen tabletti sisältää sildenafiliisitraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa sildenafilia.

Sildenafil Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Jokainen tabletti sisältää sildenafiliisitraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa sildenafilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

25 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pitkulaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”25”. Tabletin mitat ovat 10 x 5 mm.

50 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pitkulaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”50”. Tabletin mitat ovat 13 x 8 mm.

100 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pitkulaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”100”. Tabletin mitat ovat 17 x 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoitoon. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Orion toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisilla

Suositusannos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa.

Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 100 mg:aan tai laskea 25 mg:aan.

Suurin suositeltu annos on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Sildenafil Orion otettuna samanaikaisesti ruoan kanssa saattaa viivästyttää lääkkeen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kohdan ”Käyttö aikuisilla” annossuosituksia voidaan soveltaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin. (kreatiniinipuhdistuma = 30–80 ml/min.)

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan tarvittaessa nostaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Maksan vajaatoiminta

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esim. kirroosi) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan tarvittaessa nostaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Pediatriset potilaat

Sildenafil Orion -tabletteja ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille.

Käyttö potilailla, jotka ottavat jotain muuta lääkettä

Potilailla, jotka samanaikaisesti saavat CYP3A4-estäjiä, tulisi harkita 25 mg:n aloitusannosta (ks. kohta 4.5). Poikkeuksena ritonaviiri, jonka kanssa sildenafilin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Posturaalisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajalääkitystä saavilla potilailla, on potilaan alfasalpaajalääkityksen oltava vakintunutta ennen sildenafilihoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Typpioksidisyklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu lisäävän nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta; sen vuoksi sen samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on kontraindisoitu.

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, 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 rintakipu tai vaikea sydämen vajaatoiminta).

Sildenafil Orion -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä nonarteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyykö 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 kontraindisoitu: Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, alhainen 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 suorittaa erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi ennen kuin lääkettä harkitaan.

Kardiovaskulaariset riskitekijät

Ennen kuin mitään erektiohäiriön hoitoa aloitetaan, lääkärin tulee arvioida 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 tulee huolellisesti arvioida 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.

Sildenafilin lisäksi nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön on raportoitu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat kardiovaskulaariset tapahtumat kuten sydäninfarkti, epästabili *angina pectoris*, sydänperäinen äkkikuolema, kammiooperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, hypertensio ja hypotensio.

Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut entuudestaan kardiovaskulaarisia riskitekijöitä. Monet raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdyntän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia raportoitiin pian sildenafilin ottamisen jälkeen vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. Sitä, liittyvätkö nämä tapahtumat suoranaisesti edellä mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin, on mahdotonta ratkaista.

Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava erektiohäiriölääkkeitä, myös sildenafilia käytettäessä, kun hoidetaan erektiohäiriötä potilailla, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipeli 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 kudosvaurio 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 Orion -tablettien 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 yhteisato voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota (ks. kohta 4.5). Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta. Posturaalisen 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 tulisi antaa potilaalle toimintaohjeet posturaalisen hypotension oireiden varalta.

Vaikutukset verenvuotoon

Ihmisten verihütaaleilla suoritetuissa *in vitro* -tutkimuksissa sildenafilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin (typen oksidien luovuttaja) antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotain verenvuototautia tai aktiivista peptistä haavaumaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Siksi sildenafilia tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiarvioinnin jälkeen.

Naiset

Sildenafil Orion -tabletteja ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro -tutkimukset

Sildenafilii 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 populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sildenafilin puhdistuma pienentyi, kun sildenafilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsoli, erytromysiini, simetidiini) kanssa. Vaikka haittatapahtumien ilmaantuvuus ei lisääntynyt näillä potilailla sildenafilin ja samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä tulee harkita.

HIV-proteasain estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 300 % kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) (4-kertainen) sekä 1000 % kasvun sildenafilin pitoisuuspinta-alaan (AUC) (11-kertainen) plasmassa. Ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafilin pitoisuus 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 farmakokineetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4) ja joka tapauksessa sildenafilin enimmäisannoksen ei tulisi ylittää 25 mg:aa 48 tunnin sisällä.

HIV-proteasain estäjä sakinaviirin (CYP3A4-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 140 % kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) sekä 210 % kasvun sildenafilin pitoisuuspinta-alaan (AUC). Sakinaviirin annos oli 1200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafililla ei ollut vaikutusta sakinaviirin farmakokineetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafilia annettiin 100 mg kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti/vrk viiden vrk ajan), suuren sildenafilin systeeminen altistus (AUC) 182 %. Atsitromysiinin (500 mg päivittäin kolmen päivän ajan) vaikutuksesta normaaleiden terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, C_{max} - tai t_{max} -arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafilin tai sen kiertävän 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 sildenafilin plasmapitoisuutta 56 %.

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

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

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta sildenafilin farmakokineetiikkaan: 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-estäjät, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat tai CYP450:n indusoijat (kuten rifampisiini, barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteeliinantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusoija, CYP2C9:n indusoija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusoija), 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 Sildenafil Orion -tableteilla on vaikutusta niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositetuilla annoksilla sildenafilin plasman huippukonsentraatio on noin $1 \mu M$.

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

In vivo -tutkimukset

Typpioksidisyklinen guanosinimono-fosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu potensioivan nitraattien verenpainetta alentavaa 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 kliinisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa 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 aleni 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 raportoitiin oireista posturaalista hypotensiota. Ilmoitusten mukaan potilailla ilmeni heitehuimausta ja pyöräyttävää tunnetta mutta ei pyörtymisiä.

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

Sildenafil (50 mg) ei voimistanut asetyyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa pidentynyttä vuotoaikaa.

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

Seuraavien verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien: 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 mitattu systolinen verenpaine laski lisää 8 mmHg ja vastaava makuulla mitattu diastolinen verenpaine laski lisää 7 mmHg. Nämä verenpaineen

lisälaskut olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafiliä saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafililla (100 mg) ei ollut vaikutusta sakinaviiriin ja ritonaviiriin (HIV-proteasain estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil Orion -tabletteja ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

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

Rottien ja kanien lisääntymistutkimuksissa oraalisesti annetun sildenafilin ei todettu aiheuttaneen mitään oleellisia haittavaikutuksia.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sildenafililla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafilin turvallisuusprofiili perustuu 9570 potilaaseen 74 lumekontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa. 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 haittavaikutusseurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta > 10 vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ilmoiteta myyntiluvan haltijalle eikä siten viedä turvallisuustietokantaan, näiden 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 sildenafililla kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän sildenafililla kuin lumelääkkeellä, sekä lääketieteellisesti

tärkeät haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeen haittavaikutussurannassa.

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutukset |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektiot | |
| Melko harvinainen | Nuha |
| Immuunijärjestelmä | |
| Melko harvinainen | Yliherkkyys |
| Hermosto | |
| Hyvin yleinen | Päänsärky |
| Yleinen | Heitehuimaus |
| Melko harvinainen | Uneliaisuus, hypestesia |
| Harvinainen | Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus*, kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtyminen |
| Silmät | |
| Yleinen | Värinäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö |
| Melko harvinainen | Kyynelintien häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, kirkkaus, sidekalvotulehdus |
| Harvinainen | Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (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 | |
| Melko harvinainen | Kiertohuimaus, korvien soiminen |
| Harvinainen | Kuuroutuminen |
| Sydän | |
| Melko harvinainen | Takykardia, sydämentykytykset |
| Harvinainen | Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö*, eteisvärinä, epästabili <i>angina pectoris</i> |
| Verisuonisto | |
| Yleinen | Kasvojen punoitus ja kuumoitus, kuumat aallot |
| Melko harvinainen | Kohonnut verenpaine, matala verenpaine |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Yleinen | Nenän tukkoisuus |
| Melko harvinainen | Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus |
| Harvinainen | Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Yleinen | Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt |
| Melko harvinainen | Ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen |
| Harvinainen | Suun hypestesia |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Melko harvinainen | Ihottuma |
| Harvinainen | Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi* |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Melko harvinainen | Lihaskipu, raajakipu |
| Munuaiset ja virtsatiet | |

| | |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Melko harvinainen | Hematuria |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| Harvinainen | Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, erektion voimistuminen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Melko harvinainen | Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne |
| Harvinainen | Ärtyisyys |
| Tutkimukset | |
| Melko harvinainen | Kiihtynyt sydämensyke |

* Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

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

*** Kyyneleerityksen häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelneesten erityys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 samankaltaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuus ja voimakkuus kasvoivat. 200 mg:n annokset eivät lisänneet tehoa mutta lisäsivät haittavaikutusten (päänsärky, punastelu, huimaus, ylävatsavaivat, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuutta.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Sildenafili on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä verenvirtausta penikseen ja korjaa heikentyneitä erektiota.

Seksuaalisen stimulaation aikana paisuvaiskudoksessa vapautuva typpioksidi (NO) liittyy fysiologiseen mekanismiin, joka saa aikaan peniksen erektion. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin, mikä johtaa suurentuneeseen syklisen guanosinimonofosfaatin pitoisuuteen (cGMP), mikä aiheuttaa siittimen paisuvaiskudoksen sileiden lihasten relaksaation ja vapauttaa verenvirtauksen paisuvaiskudokseen.

Sildenafilii on potenti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE5) estäjä paisuvaiskudoksessa. PDE5:n tehtävä on hajottaa cGMP paisuvaiskudoksessa. Sildenafiliiilla on erektiosta paikallinen vaikutus. Sildenafiliiilla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidi/cGMP-systeemi aktivoituu, kuten tapahtuu seksuaalisen stimulaation yhteydessä, sildenafilii 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 sildenafiliin estävän selektiivisesti PDE5:ttä, joka liittyy erektioprosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:ttä kuin muita tunnettuja fosfodiesteriaseja. Sildenafilii on 10 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE6:n estäjä, jota tarvitaan verkkokalvon fototransduktiossa. Annettuna suurimmilla suositelluilla annoksilla sildenafilii 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 sildenafilii estää PDE5:ttä yli 4000 kertaa selektiivisemmin kuin PDE3:a, joka on cAMP-spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesteri-tyyppi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi kliinistä tutkimusta suunniteltiin arvioimaan erityisesti aikaa lääkkeen ottamisesta sildenafiliin aikaansaamaan erektioon (seksuaalisen stimulaation yhteydessä). Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa potilailla, jotka nauttivat sildenafilia tyhjään vatsaan, saavutettiin 60-prosenttinen peniksen jäykkyys (riittää sukupuoliyhdyntään) 25 minuutin mediaanijaksassa (aika vaihteli 12–37 minuuttia). Toisessa RigiScan-tutkimuksessa sildenafilii sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafilii aiheuttaa lievää ja ohimenevää verenpaineen laskua, millä useimmiten ei ole kliinistä merkitystä. 100 mg:n oraalinen annos sildenafilia laskee makuulla mitattuna systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpaineessa oli 5,5 mmHg. Tämä verenpaineen lasku on yhdenmukainen sildenafiliin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa verisuonten sileän lihaksen kohonnut cGMP-taso. 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 sildenafiliikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:sta vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavalla potilaalla (yli 70 %:n ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa laskee 7 % ja diastolinen 6 % verrattuna lähtötasoon. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine laskee 9 %. Sildenafiliiilla ei ollut vaikutusta sydämen minuuttivolyymiin, eikä se vaikeuttanut veren virtausta ahtauneissa sepelvaltimoissa.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasisuskokeessa tutkittiin 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli krooninen stabiili *angina pectoris* ja jotka käyttivät säännöllisesti *angina pectoriksen* hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita (poislukien nitraatit). Tulokset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä eroja rintakivun ilmaantumiseen kuluvaan ajassa sildenafiliin ja lumelääkkeen välillä.

Joillakin henkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100:n värin testissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erottamisessa (sininen/vihreä) tunnin kuluttua 100 mg:n annoksen ottamisesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta ei mitään tällaista vaikutusta ollut havaittavissa. Tämän muutoksen värien erottamisessa oletetaan liittyvän PDE6:n inhibitioon verkkokalvon fototransduktiokaskadissa. Sildenafiliiilla 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 liikennevalosimulaatioissa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

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

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Sildenafili on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8 000:lle 19–87-vuotiaalle potilaalle. Näissä tutkimuksissa seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: vanhukset (19,9 %), verenpainetauti sairastavat potilaat (30,9 %), diabetespotilaat (20,3 %), potilaat, joilla on iskeeminen sydänsairaus (5,8 %), hyperlipidemia (19,8 %), selkäydinvamma (0,6 %), depressio (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 klinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on suoritettu lantion alueen leikkaus, jotka ovat saaneet sädehoitoa, 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 %), sekamuotoiset erektiohäiriöt (77 %), elimelliset erektiohäiriöt (68 %), vanhukset (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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sildenafilin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa erektiohäiriöiden hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Sildenafili imeytyy nopeasti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia) tyhjään vatsaan suun kautta annettuna. Absoluuttinen hyötyosuus oralisessa annostuksessa on keskimäärin 41 % (rajat 25–63 %). Suositelluilla annoksilla (25–100 mg) suun kautta otettuna sildenafilin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus C_{max} kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen huippupitoisuuden saavuttamisessa sekä keskimäärin 29 % pienennyksen huippupitoisuuteen.

Jakautuminen

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

sitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaiskonsentraatiosta.

Terveillä vapaaehtoisilla sildenafiliin (100 mg:n kerta-annos) annoksesta vähemmän kuin 0.0002 % (keskimäärin 188 ng) löytyi ejekulaatista 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Iäkkäät

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) sildenafiliin puhdistuma oli pienentynyt aiheuttaen noin 90 % suuremmat sildenafiliin ja aktiivin N-desmetyylimetaboliitin plasmakonsentraatiot verrattuna terveisiin nuorempiin vapaaehtoisiin (18–45-vuotiaat). Iästä johtuvista eroavaisuuksista plasman proteiinisitoutumisessa vastaava kasvu vapaan sildenafiliin plasmakonsentraatiossa oli noin 40 %.

Munuaisten vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma = 30–80 ml/min), farmakokinetiikka ei muuttunut oraalisen 50 mg:n sildenafiliikerta-annoksen jälkeen. N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) suurenevät vastaavasti 126 % ja 73 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Suuren yksilöiden välisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafiliin puhdistuma pieneni aiheuttaen keskimäärin 100 %:n nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti keskimäärin 88 %:n kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. 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), sildenafiliin puhdistuma aleni aiheuttaen 84 %:n kasvun kokonaisaltistukseen (AUC) ja 47 %:n kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisiin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Sildenafiliin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti
Piiksidin kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Indigokarmiinia lumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-/PVC-läpipainopakkaukset kotelossa, joka sisältää 2 tablettia.
Yksittäispakatut alumiini-/PVC-läpipainopakkaukset kotelossa, jotka sisältävät 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 tai 24 x 1 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Sildenafil Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34728
Sildenafil Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34729
Sildenafil Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: 34730

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sildenafil Orion 25 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil Orion 50 mg filmdragerade tabletter
Sildenafil Orion 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sildenafil Orion 25 mg filmdragerad tablett:
Varje tablett innehåller sildenafilcitrat motsvarande 25 mg sildenafil.

Sildenafil Orion 50 mg filmdragerad tablett:
Varje tablett innehåller sildenafilcitrat motsvarande 50 mg sildenafil.

Sildenafil Orion 100 mg filmdragerad tablett:
Varje tablett innehåller sildenafilcitrat motsvarande 100 mg sildenafil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

25 mg tabletterna är blåa, filmdragerade, avlånga, bikonvexa tabletter, märkta ”25” på ena sidan.
Tablettens dimensioner är 10 x 5 mm.

50 mg tabletterna är blåa, filmdragerade, avlånga, bikonvexa tabletter, märkta ”50” på ena sidan.
Tablettens dimensioner är 13 x 8 mm.

100 mg tabletterna är blåa, filmdragerade, avlånga, bikonvexa tabletter, märkta ”100” på ena sidan.
Tablettens dimensioner är 17 x 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

För att Sildenafil Orion 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 Orion tas i samband med måltid, kan effekten bli fördröjd jämfört med om det tas fastande (se avsnitt 5.2).

Särskilda 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 Orion ska inte användas av personer under 18 år.

Patienter som använder annan medicinering

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

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

Administreringssätt

För 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/cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), (se avsnitt 5.1). Samtidigt intag av sildenafil och kväveoxidatorer (såsom amylnitrit) eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat.

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

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Kardiovaskulära riskfaktorer

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

Sildenafil Orion förstärker den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 4.3).

Vid uppföljning efter godkännandet har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats som haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil *angina*, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytm, cerebrovaskulär blödning, transitoriska ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension.

De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Flera fall inträffade under eller kort tid efter den sexuella aktiviteten och några inträffade kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

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

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

Samtidig användning 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), och andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Därför rekommenderas inte användning av sådana kombinationer.

Synstörningar

Fall av synstörningar har rapporterats spontant i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (ett sällsynt tillstånd) har rapporterats spontant och i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienten ska ges råd om att de i händelse av plötslig synstörning ska sluta ta Sildenafil Orion och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med ritanovir

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

Samtidig behandling med alfareceptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med alfareceptorblockerare, eftersom samtidig användning kan leda till symtomgivande blodtryckssänkning hos vissa känsliga personer (se avsnitt 4.5). Detta sker troligast inom 4 timmar efter administrering av sildenafil. För att minimera risken för att utveckla postural hypotension bör patienter vara stabila på behandling med 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 *in vitro*. Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av sildenafil till patienter med blödningsrubbingar eller aktivt peptiskt ulcus. Sildenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann risk/nytta bedömning.

Kvinnor

Sildenafil Orion ska inte användas av kvinnor.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro studier

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (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 sildenafils 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 (1 000 %). 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 (1 200 mg tre gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil har ingen påverkan på saquinavirs farmakokinetik (se avsnitt 4.2). Starkare hämmare av CYP3A4 såsom ketokonazol och itraconazol kan förväntas ha större påverkan.

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

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

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

Specifika interaktionsstudier utfördes inte på alla läkemedel, men populations-farmakokinetiska analyser visade ingen effekt på sildenafiles farmakokinetik vid samtidig behandling med CYP2C9-hämmare (såsom tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hämmare (såsom selektiva 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 Orion kommer att ändra clearance av substraterna för dessa isoenzymer.

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

In vivo studier

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP (se avsnitt 5.1). Samtidigt intag av sildenafil och 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 (BPH) stabila på doxazosinbehandling.

I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk blodtrycket i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symtomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och svimningskänsla, men inte synkope.

Inga signifikanta interaktioner påvisades när sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka bägge metaboliseras av CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholnivå på, i medeltal, 80 mg/dl.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Sildenafil Orion ska inte användas av kvinnor.

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

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sildenafil kan ha en liten inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sildenafils 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.

| Systemorganklass | Biverkningar |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer | |
| Mindre vanlig | Rinit |
| Immunsystemet | |
| Mindre vanlig | Överkänslighet |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Mycket vanlig | Huvudvärk |
| Vanlig | Yrsel |
| Mindre vanlig | Somnolens, hypestesi |
| Sällsynt | Cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, kramper*, återkommande kramper*, synkope |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ögon | |
| Vanlig | Förändringar i färgseendet**, synstörningar, dimsyn |
| Mindre vanlig | Störningar i tårflödet***, ögonsmärter, fotofobi, fotopsi, okulär hyperemi, förhöjd uppfattning av ljusstyrka, konjunktivit |
| Sällsynt | Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsockklusion*, 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 |
| Öron och balansorgan | |
| Mindre vanlig | Svindel, tinnitus |
| Sällsynt | Dövhet |
| Hjärtat | |
| Mindre vanlig | Takykardi, hjärtklappning |
| Sällsynt | Plötslig hjärtdöd*, hjärtinfarkt, ventrikulär arytm*, förmaksflimmer, instabil angina pectoris |
| Blodkärl | |
| Vanlig | Rodnad, värmevallning |
| Mindre vanlig | Hypertoni, hypotoni |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Vanlig | Nästäppa |
| Mindre vanlig | Epistaxis, täppta bihålor |
| Sällsynt | Trånghetskänsla i halsen, näsödem, torr näsa |
| Magtarmkanalen | |
| Vanlig | Illamående, dyspepsi |
| Mindre vanlig | Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkningar, smärta i övre delen av buken, muntorrhet |
| Sällsynt | Oral hypostesi |
| Hud och subkutan vävnad | |
| Mindre vanlig | Utslag |
| Sällsynt | Steven-Johnsons Syndrom (SJS)*, Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN)* |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| Mindre vanlig | Myalgi, smärta i extremiteterna |
| Njurar och urinvägar | |
| Mindre vanlig | Hematuri |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | |
| Sällsynt | Bödning i penis, priapism*, hematospermi, förlängda erektioner |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Mindre vanlig | Bröstmärter, trötthet, värmekänsla |
| Sällsynt | Lättretlighet |
| Undersökningar | |
| Mindre vanlig | 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, synrubbing).

Vid överdosering ska sedvanliga understödande 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; medel vid erektil dysfunktion. ATC-kod G04BE03.

Verkningsmekanism

Sildenafil är en peroral behandling mot erektil dysfunktion. Vid naturliga förhållanden, dvs. sexuell stimulering, återupprättas nedsatt erektil funktion genom att öka blodflödet till penis.

Den fysiologiska mekanismen som svarar för erektionen av penis involverar frisättning av kväveoxid (NO) i corpus cavernosum vid sexuell stimulering. Kväveoxiden aktiverar sedan enzymet guanylatcyklas, vilket leder till ökade nivåer av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), som ger upphov till relaxering av glatt muskulatur i corpus cavernosum och möjliggör inflöde av blod.

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

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5, som är involverat i erektionsprocessen. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i ljusöverledningen i retina. Vid högsta rekommenderade dos är selektiviteten 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktilitet.

Klinisk effekt och säkerhet

Två kliniska studier utformades specifikt för att utvärdera det tidsintervall efter administrering då sildenafil kunde ge en erektion som svar på sexuell stimulering. I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) med fastande patienter, var mediantiden till erektion med 60 % rigiditet (tillräckligt för sexuell umgänge), 25 minuter (intervall 12–37 minuter) för patienter som fick sildenafil. I en annan RigiScanstudie 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 dubbel-blind, placebokontrollerad studie där arbetsprov utfördes utvärderades 144 patienter med erektil dysfunktion och kronisk stabil angina som regelbundet behandlades med antianginala läkemedel (uteslutet nitrater). Resultatet visade ingen klinisk relevant skillnad mellan sildenafil och placebo i tid för att lindra angina.

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

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

Ytterligare information om kliniska prövningar

I kliniska prövningar gavs sildenafil till mer än 8 000 patienter i åldersintervallet 19–87 år. Följande patientgrupper var representerade: äldre (19,9 %), patienter med hypertension (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemisk hjärtsjukdom (5,8 %), hyperlipidemi (19,8 %), ryggmärgsskador (0,6 %), depression (5,2 %), transuretral resektion av prostata (3,7 %), radikal prostatektomi (3,3 %). Följande grupper var exkluderade eller var representerade i mindre omfattning i kliniska prövningar: patienter som genomgått bäckenkirurgi eller strålbehandling, patienter med svår njur- eller leverinsufficiens samt patienter med vissa kardiovaskulära tillstånd (se avsnitt 4.3).

I studier med fasta doser var andelen patienter som rapporterade förbättrad erektion 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) och 82 % (100 mg) jämfört med 25 % på placebo. I kontrollerade kliniska prövningar var andelen patienter som avbröt studierna låg och på samma nivå som för placebo.

Baserat på alla studier var andelen patienter som rapporterade förbättring av sildenafil följande: psykogen erektil dysfunktion (84 %), blandad erektil dysfunktion (77 %), organisk erektil dysfunktion

(68 %), äldre (67 %), diabetes mellitus (59 %), ischemisk hjärtsjukdom (69 %), högt blodtryck (68 %), TURP - transuretral prostataresektion (61 %), radikal prostatektomi (43 %), ryggmärgsskada (83 %), depression (75 %). I långtidsstudier bibehölls säkerheten och effekten.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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 per oral engångsdos på 100 mg blir den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil i genomsnitt ungefär 440 ng/ml (CV 40 %). Eftersom sildenafil (och dess huvudsakliga cirkulerande N-desmetyl-metabolit) är plasmaproteinbundna till 96 % blir den maximala plasmakoncentrationen av fritt sildenafil i genomsnitt 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindningen är oberoende av totala läkemedelskoncentrationen.

Hos friska frivilliga som fått sildenafil (100 mg i engångsdos) påvisades mindre än 0,0002 % (medelvärde 188 ng) av given dos i ejakulat som erhållits 90 minuter efter dosering.

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

Eliminering

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

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre

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

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-desmetylm metaboliten ökade 126 % respektive 73 %, jämfört med åldersmatchade friska frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. På grund av stora variationer mellan försökspersonerna var dessa skillnader dock inte statistiskt signifikanta. Hos friska frivilliga med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (100 %) och C_{max} (88 %) jämfört med åldersmatchade friska frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC (200 %) och C_{max} (79 %) signifikant för N-desmetylm metaboliten.

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. Sildenafils farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktions- eller utvecklingseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfatdihydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Kroskarmellosnatrium

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC-bliester i kartonger med 2 tabletter.

Aluminium/PVC-endosbliester i kartonger med 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1 eller 24 x 1 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

Orion Corporation

Orionvägen 1

02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sildenafil Orion 25 mg filmdragerade tabletter: 34728

Sildenafil Orion 50 mg filmdragerade tabletter: 34729

Sildenafil Orion 100 mg filmdragerade tabletter: 34730

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.12.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.9.2021