

27. oktober 2015

PRODUKTRESUMÉ

for

Sildenafil "Pfizer", filmovertrukne tabletter

0. **D.SP.NR.**
28184

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**
Sildenafil "Pfizer"

2. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg

Hver tablet indeholder 25 mg sildenafil som citrat.

50 mg

Hver tablet indeholder 50 mg sildenafil som citrat.

100 mg

Hver tablet indeholder 100 mg sildenafil som citrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 25 mg tablet indeholder 1 mg lactosemonohydrat.

Hver 50 mg tablet indeholder 2 mg lactosemonohydrat.

Hver 100 mg tablet indeholder 4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

25 mg

Hvide til off-white, afrundet diamantformede tabletter, 9,2 x 6,7 mm, mærket "25" på den ene side.

50 mg

Hvide til off-white, afrundet diamantformede tabletter, 11,2 x 8,1 mm, mærket "50" på den ene side.

100 mg

Hvide til off-white, afrundet diamantformede tabletter, 14,1 x 10,2 mm, mærket "100" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af mænd med erektil dysfunktion, hvilket er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

Seksuel stimulation er nødvendig for at Sildenafil ”Pfizer” kan virke.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Anvendelse hos voksne:

Den anbefalede dosis er 50 mg, som tages efter behov cirka 1 time før seksuel aktivitet. På basis af virkning og tolerance kan dosis øges til 100 mg eller sænkes til 25 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 100 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er 1 gang i døgnet. Hvis Sildenafil ”Pfizer” indtages sammen med føde, kan virkningens indtræden forsinkes i forhold til indtagelse under fastende forhold (se pkt. 5.2).

Særlige patientpopulationer

Ældre patienter (≥ 65 år):

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (≥ 65 år).

Patienter med nedsat nyrefunktion:

Dosisanbefalingerne under ”Anvendelse hos voksne” gælder for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min.).

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra virkning og tolerance kan dosis øges trinvis til 50 mg op til 100 mg om nødvendigt.

Patienter med nedsat leverfunktion:

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med leverinsufficiens (f.eks. cirrhose) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra virkning og tolerance kan dosis øges trinvis til 50 mg op til 100 mg om nødvendigt.

Pædiatrisk population

Sildenafil ”Pfizer” er ikke beregnet til personer under 18 år.

Anvendelse hos patienter, som får anden medicin:

Med undtagelse af ritonavir, som ikke bør gives samtidig med sildenafil (se pkt. 4.4), bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

For at nedsætte risikoen for udvikling af postural hypotension hos patienter, der er i behandling med alfa-blokker, bør patienterne være stabile på alfablokkere, før

sildenafilbehandling initieres. Derudover bør en initialdosis sildenafil på 25 mg overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration

Oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se pkt. 5.1) er det vist, at sildenafil potenserer nitraters hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxiddonorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater derfor er kontraindiceret.

Stoffer til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør ikke anvendes af mænd, som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt).

Sildenafil "Pfizer" er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret: alvorlig leverinsufficiens, hypotension (blodtryk <90/50 mmHg), nyligt overstået apopleksi eller hjerteinfarkt og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina så som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i nethindens fosfodiesteraser).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sygdomshistorie bør gennemgås, og en objektiv undersøgelse foretages for at stille diagnosen erektil dysfunktion og mulige underliggende årsager skal fastslås, før farmakologisk behandling overvejes.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Inden påbegyndelse af nogen form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, fordi der er en vis kardial risiko forbundet med seksuel aktivitet. Sildenafil har vasodilatoriske egenskaber, som resulterer i lette og forbigående fald i blodtrykket (se pkt. 5.1). Før ordination af sildenafil bør lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket på uønsket måde af den vasodilatoriske virkning, specielt i forbindelse med seksuel aktivitet. Patienter med øget følsomhed over for vasodilatorer omfatter patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb (f.eks. aorta stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati) eller patienter med det sjældne syndrom multipel systematrofi, som manifesterer sig som alvorligt nedsat autonom kontrol af blodtrykket.

Sildenafil ”Pfizer” forstærker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af Sildenafil ”Pfizer” rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk cerebral iskæmi, hypertension og hypotension.

Hovedparten af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af Sildenafil ”Pfizer” uden seksuel aktivitet. Det er ikke muligt at fastslå, om disse hændelser er relateret direkte til disse faktorer eller andre faktorer.

Priapisme

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Efter markedsføringen er der rapporteret forlænget erektion og priapisme ved brug af sildenafil. Hvis det forekommer, at en erektion varer længere end 4 timer, skal patienten straks søge læge. Hvis priapisme ikke behandles med det samme, kan det resultere i beskadigelse af penisvæv og permanent impotens.

Samtidig brug af andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger af erektil dysfunktion

Sikkerhed og effekt af kombinationer af sildenafil og andre PDE5-hæmmere eller ved samtidig sildenafil-behandling (REVATIO) af pulmonal arteriel hypertension (PAH) eller andre behandlinger af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Virkninger på synet

Der er spontane rapporter om synsdefekter i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati, der er en sjælden tilstand, er både rapporteret spontant og i et observationsstudie i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere (se pkt. 4.8). Patienten skal informeres om at stoppe med at tage Sildenafil ”Pfizer” og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Samtidig brug af ritonavir

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af alfa-blokker

Forsigtighed tilrådes, når sildenafil gives til patienter, der tager alfa-blokkere, da samtidig administration hos få følsomme individer kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafil-dosen. For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafil-behandling initieres. Initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg bør overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør lægen informere patienten om, hvad der skal gøres i tilfælde af, at posturale hypotensive symptomer opstår.

Virkninger på blødning

Undersøgelser med humane blodplader indikerer, at sildenafil forstærker den antiaggregatoriske effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af sildenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør sildenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.

Sildenafil "Pfizer" tablettens filmovertrek indeholder lactose. Sildenafil "Pfizer" bør derfor ikke anvendes til mænd med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Kvinder

Sildenafil "Pfizer" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro undersøgelser

Sildenafils metabolisme finder overvejende sted via cytokrom P450 (CYP) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil, og induktorer af disse isoenzymer kan øge sildenafil-clearance.

In vivo undersøgelser

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata tyder på en reduktion af sildenafils clearance ved indgift sammen med CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Skønt der ikke ses en øget incidens af bivirkninger hos disse patienter, når sildenafil gives sammen med CYP3A4-hæmmere, bør en startdosis på 25 mg overvejes.

Samtidig indgift af hiv-proteasehæmmeren ritonavir, som er en meget potent P450-hæmmer, ved steady state (500 mg 2 gange daglig) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafils $C_{\max}$ på 300 % (4 gange) og en stigning i sildenafils plasma AUC på 1.000 % (11 gange). Efter 24 timer er sildenafils plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver givet alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater.

Sildenafil har ingen virkning på ritonavirs farmakokinetik. Baseret på resultaterne af disse farmakokinetiske undersøgelser anbefales samtidig indgift af sildenafil og ritonavir ikke (se pkt. 4.4) og den samlede dosis for sildenafil bør under ingen omstændigheder overstige 25 mg inden for 48 timer.

Samtidig indgift af hiv-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved steady state (1200 mg 3 gange daglig) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens $C_{\max}$ på 140 % og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 210 %. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik (se pkt. 4.2). Stærkere CYP3A4-hæmmere, som ketokonazol og itraconazol, forventes at have større effekt.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en moderat CYP3A4-hæmmer, i steady state (500 mg 2 gange daglig i 5 dage) sås en 182 % stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500 mg daglig i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, eliminationshastighedskonstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en cytochrom P450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer en 56 % stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg).

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirkede ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafilens farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9-hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hæmmere (som selektive serotonin re-uptakehæmmere, tricykliske antidepressiva), tiazider og beslægtede diuretika, loop- og kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, calciumantagonister, beta-adrenerge receptorantagonister eller stoffer, som inducerer CYP450 metabolisme (som rifampicin, barbiturater). I et studie med raske, frivillige mænd resulterede samtidig administration af endothelinantagonisten bosentan (en induktor af CYP3A4 (moderat), CYP2C9 og muligvis CYP2C19) ved *steady state* (125 mg 2 gange daglig) og sildenafil ved *steady state* (80 mg 3 gange daglig) i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis 62,6% og 55,4%. Det forventes derfor, at samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer, som f.eks. rifampin, vil forårsage større reduktioner i sildenafilens plasmakoncentration.

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten har det potentiale for alvorlig interaktion med sildenafil.

Virkninger af sildenafil på andre præparater

In vitro undersøgelser

Sildenafil er en svag hæmmer af cytochrom P450-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Med sildenafilens maksimale plasmakoncentration på ca. 1 μM efter

anbefalede doser, er det usandsynligt, at Sildenafil "Pfizer" vil ændre clearance af substrater af disse isoenzymer.

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke specifikke fosfodiesterase-hæmmere, så som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo undersøgelser

I overensstemmelse med sildenafls kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxiddonorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos få følsomme individer føre til symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenaflidosen (se pkt. 4.2 og 4.4). I 3 specifikke lægemiddelinteraktionsundersøgelser blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig ekstra reduktioner i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig ekstra reduktioner i blodtryk i stående stilling på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk postural hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope.

Der ses ingen signifikante interaktioner ved indgift af sildenafil (50 mg) sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlig C_{max} af alkohol i blodet på 80 mg/dl.

Pooling af følgende klasser af antihypertensiva: diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, antihypertensiva (vasodilatorere og centralt virkende), adrenerge neuroblokkere, calciumblokkere og alfa-adrenerge receptorblokkere viste ingen forskel i bivirkningsprofil hos patienter, som tog sildenafil sammenlignet med placebobehandling. I en særlig interaktionsundersøgelse, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås en ekstra reduktion i systolisk blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Den tilsvarende reduktion i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksreduktioner var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Sildenafil (100 mg) påvirker ikke steady state farmakokinetikken af hiv-protease-hæmmerne saquinavir og rinatovir, som begge er CYP3A4-substrater.

Hos raske, frivillige mænd forårsagede sildenafil ved *steady state* (80 mg 3 gange daglig) en stigning i bosentan-AUC på 49,8% og en stigning i $C_{\max}$ af bosentan på 42% (125 mg 2 gange daglig).

4.6 Graviditet og amning

Sildenafil "Pfizer" er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sildenafil til gravide eller ammende kvinder.

I reproduktionsforsøg på rotter og kaniner ses ingen relevante bivirkninger efter oral indgift af sildenafil.

Der var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi efter indgift af en enkelt oral dosis sildenafil 100 mg hos raske forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske undersøgelser med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på Sildenafil "Pfizer", inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sildenafils sikkerhedsprofil er baseret på 9.570 patienter, i 74 dobbeltblindede, placebo-kontrollerede kliniske studier. De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier hos sildenafil-behandlede patienter var hovedpine, ansigtsrødmen, dyspepsi, næsetilstopning, svimmelhed, kvalme, hedsure, synsforstyrrelser, cyanopsi (blåsyn) og sløret syn.

I bivirkningsovervågningen efter markedsføringen er der indsamlet bivirkninger i en periode på mere end 10 år. Da det ikke er alle bivirkninger, der er rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og derfor ikke indgår i sikkerhedsdatabasen, kan frekvensen af disse bivirkninger ikke bestemmes pålideligt.

Skema med bivirkninger

I skemaet nedenfor er alle medicinsk vigtige bivirkninger, som er opstået i kliniske studier med en hyppighed større end placebo, anført efter organklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$).

Derudover er frekvensen af medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret efter markedsføring angivet som ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Skema 1: Medicinsk vigtige bivirkninger, som er rapporteret i kontrollerede kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo samt medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret gennem overvågning efter markedsføring.

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ og $<1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)
Infektioner og parasitære sygdomme			Rhinitis	
Immunsystemet			Overfølsomhed	
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Søvnighed, hypøstesi	Cerebrovaskulær hændelse, transitorisk iskæmisk attak, krampeanfald*, tilbagevendende krampeanfald*, synkope
Øjne		Synsfarve- forvrængning**, synsforstyrrelser, sløret syn	Forstyrrelser i tåredannelsen***, øjensmerter, fotofobi, fotopsi, okulær hyperæmi, lysglimt, konjunktivitis	Non-arteritis anterior iskæmisk opticuseuropati (NAION)*, vaskulær okklusion i retina*, blødning i retina, arteriosklerotisk retinopati, retinal sygdom, glaukom, synsfeltdefekt, diplopi, nedsat synsskarphe d, myopi, astenopi, ”flyvende fluer”, sygdom i iris, mydriasis, farvet ring omkring lyskilder, øjenødem, hævede øjne, øjenlidelse, konjunktival hyperæmi, øjenirritation, unormal følelse i øjet, øjenlågødem, skleral misfarvning

Systemorgan- klasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ og $<1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $<1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ og $<1/1.000$)
Øre og labyrint			Vertigo, tinnitus	Døvhed
Hjerte			Takykardi, palpitationer	Pludselig hjertedød*, myokardieinfarkt, ventrikulær arytmi*, atrieflimren, ustabil angina
Vaskulære sygdomme		Ansigtsrødme, hedeture	Hypertension, hypotension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Næsetilstopning	Epistaxis, tilstopning af bihuler	Sammensnøret hals, næseødem, tørhed i næsen
Mave-tarm- kanalen		Kvalme, dyspepsi	Gastroøsofagal refluksyndrom, opkastning, smerter i øvre abdomen, mundtørhed	Oral hypæstesi
Hud og subkutane væv			Udslæt	Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*
Knogler, led, muskler og bindevæv			Myalgi, ekstremitetssmerter	
Nyrer og urinveje			Hæmaturi	
Det reproduktive system og mammar				Blødning fra penis, priapisme*, hæmatospermi, forlænget erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsste det			Brystsmerter, træthed, varmefølelse	Irritabilitet
Undersøgelser			Øget hjerterytme	

*Udelukkende set efter markedsføringen

** Synsfarveforvrængning: chloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erythropsi og xanthopsi

*** Forstyrrelser i tåredannelsen: tørre øjne, forstyrrelser i tåreproduktionen og tåreflåd

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger på www.meldenbivirkning.dk eller ved at kontakte Sundhedsstyrelsen via mail på dkma@dkma.dk eller med brev til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S.

4.9 Overdosering

I enkelt-dosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men incidensrater og sværhedsgrader er forhøjede. Doser på 200 mg giver ikke øget effekt, men incidensen af bivirkninger (hovedpine, flushing, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen, synsforstyrrelser) øges.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil i høj grad er bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: G 04 BE 03. Stoffer anvendt ved erektil dysfunktion.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Sildenafil er en oral behandling af erektil dysfunktion, som genopretter nedsat erektil funktion ved at øge blodtilstrømningen til penis på en naturlig måde, dvs. ved seksuel stimulation.

Den fysiologiske mekanisme bag erektion af penis omfatter frigivelse af nitrogenoxyd (NO) i corpus cavernosum under seksuel stimulation. Nitrogenoxyd aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som fører til afslapning af den glatte muskulatur i corpus cavernosum og tillader blodet at strømme til.

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5) i corpus cavernosum, hvor PDE5 er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Sildenafil har en perifer virkningsmekanisme på erektioner. Sildenafil har ingen direkte afslappende effekt på isoleret human corpus cavernosum, men øger kraftigt den

afslappende effekt af NO på dette væv. Når NO/cGMP-vejen er aktiveret, som det sker ved seksuel stimulation, fører sildenafilens hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for sildenafilens tilsligtede fordelagtige farmakologiske effekt.

Farmakodynamisk virkning

In vitro undersøgelser har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5, som er involveret i erektionsprocessen. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser.

Selektiviteten er 10 gange højere end for PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Ved den maksimale anbefalede dosis er der en over 80-gange større selektivitet over for PDE1 og mere end 700-gange over for PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

2 kliniske undersøgelser var specielt udarbejdet med henblik på at bestemme den tidsramme efter indtagelse, indenfor hvilken sildenafil kunne producere en erektion efter seksuel stimulation. I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) hos fastende patienter var den gennemsnitlige tid til indsættende effekt for dem, som fik erektioner med 60 % stivhed (nok til gennemførelse af samleje) 25 minutter (fra 12-37 minutter), når de fik sildenafil. I en anden RigiScan-undersøgelse var sildenafil stadig i stand til at give erektion efter seksuel stimulation 4-5 timer efter dosisindtagelsen.

Sildenafil giver let og forbigående fald i blodtrykket, som i størstedelen af tilfældene, ikke kan opfattes som klinisk relevant. Det gennemsnitlige maksimale fald i systolisk blodtryk i liggende stilling efter 100 mg sildenafil oralt var 8,4 mmHg. Den tilsvarende forandring i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 5,5 mmHg. Disse blodtryksfald svarer til sildenafilens vasodilatoriske virkning, sandsynligvis som følge af øgede cGMP-niveauer i den glatte muskulatur i karrene. Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg bevirkede ingen klinisk relevant virkning på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner.

I en klinisk undersøgelse af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70 % stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk med henholdsvis 7 % og 6 % sammenlignet med baseline. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9 %.

Sildenafil havde ingen virkning på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen gennem de forsnævrede koronararterier.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrolleret motions-stressundersøgelse, hvor 144 patienter med erektil dysfunktion og stabil angina tog deres sædvanlige medicin mod angina pectoris (undtaget nitrater), blev der ikke set klinisk relevante forskelle i tiden indtil angina blev en begrænsende faktor for sildenafil sammenlignet med placebo.

Lette og forbigående forskelle i evnen til at skelne farver (blå/grøn) er set hos nogle individer ved hjælp af Farnsworth-Munsell 100 nuance test 1 time efter en dosis på 100 mg dog uden synlig effekt 2 timer efter indtagelse. Den postulerede mekanisme bag denne forandring i farveskelen skyldes en hæmning af PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Sildenafil har ingen effekt på skarpsyn eller kontrastfølsomhed. I en mindre, placebo-kontrolleret undersøgelse hos patienter med dokumenteret tidlig aldersrelateret makuløs degenerering (n=9) viste sildenafil (100 mg enkeltdosis) ingen signifikante ændringer i udførte visuelle test (visuel skarphed, Amsler-kort, farveskelen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimeter og fotostress).

Der var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi efter indgift af en enkelt oral dosis sildenafil 100 mg hos raske forsøgspersoner (se pkt. 4.6).

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev sildenafil givet til mere end 8.000 patienter mellem 19 og 87 år.

Følgende patientgrupper var repræsenteret: ældre (19,9 %), patienter med hypertension (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), iskæmisk hjertesygdom (5,8 %), hyperlipidæmi (19,8 %), rygmarvsskade (0,6 %), depression (5,2 %), transuretral resektion af prostata (TURP) (3,7 %), radikal prostatektomi (3,3 %). Følgende grupper var ikke tilstrækkeligt repræsenteret eller var ekskluderet fra kliniske undersøgelser: patienter med bækkenindgreb, patienter der tidligere har været i strålebehandling, patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens og patienter med visse hjerte-karsygdomme (se pkt. 4.3).

I fastdosisundersøgelser var den del af patienterne, som rapporterede, at behandlingen forbedrede deres erektioner 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) og 82 % (100 mg), sammenlignet med 25 % på placebo.

I kontrollerede kliniske undersøgelser var antallet af patienter, som afbrød behandlingen lav og svarende til placebo. Baseret på alle undersøgelser har følgende procentdele af patienterne rapporteret om forbedring efter behandling med sildenafil: psykogen erektil dysfunktion (84 %), blandet erektil dysfunktion (77 %), organisk erektil dysfunktion (68 %), ældre (67 %), diabetes mellitus (59 %), iskæmisk hjertesygdom (69 %), hypertension (68 %), TURP (61 %), radikal prostatektomi (43 %), rygmarvsskade (83 %), depression (75 %). Sikkerhed og effekt af sildenafil fastholdes i langtidsundersøgelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitlig 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41 % (fra 25-63 %). Oral indgift af sildenafil øger AUC og $C_{\max}$ proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (25-100 mg).

Ved indgift af sildenafil sammen med føde reduceres absorptions hastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i $t_{\max}$ på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af $C_{\max}$ på 29 %.

Distribution

Det gennemsnitlige steady state fordelingsvolumen (V_d) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter en enkelt oral dosis på 100 mg er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakonzentration af sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40 %). Da 96 % af sildenafil (og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit) er bundet til plasmaproteiner, resulterer dette i den gennemsnitlige frie plasmakonzentration af sildenafil på ca. 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindingen er uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Hos raske forsøgspersoner, som fik sildenafil (100 mg som enkeltdosis), fandtes mindre end 0,0002 % (gennemsnitlig 188 ng) af indgivet dosis i ejakulatet 90 minutter efter indgift.

Biotransformation

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demethylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseselektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50 % af moderstoffet. Plasmakonzentrationerne af denne metabolit er ca. 40 % af sildenafls. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer.

Elimination

Sildenafls totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80 % af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13 % af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90 % højere plasmakonzentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakonzentration af fri sildenafil ca. 40 %.

Nyreinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Gennemsnitlig AUC og C_{max} af N-desmethylmetabolitten øges med henholdsvis 126 % og 73 % sammenlignet med frivillige forsøgspersoner med samme alder uden nedsat nyrefunktion. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) reduceres sildenafil-clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100 % og 88 %, sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og C_{max} -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, henholdsvis 79 % og 200 %.

Leverinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) reduceres sildenafil's clearance, hvilket giver stigninger i AUC (84 %) og C_{max} (47 %) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden leverinsufficiens. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Calciumhydrogenphosphat (vandfrit)
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/Aluminium-blister i æsker.

Pakningsstørrelser: 2, 4, 8, 12 og 24 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
25 mg: 50057
50 mg: 50058
100 mg: 50059
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
10. juli 2012
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
27. oktober 2015