

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sildenafil Accord 25 mg filmdragerade tabletter

Sildenafil Accord 50 mg filmdragerade tabletter

Sildenafil Accord 100 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För 25 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg sildenafil (som citrat).

Hjälpämne med känd effekt: 0,3 mg laktosmonohydrat.

För 50 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg sildenafil (som citrat).

Hjälpämne med känd effekt: 0,6 mg laktosmonohydrat.

För 100 mg:

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg sildenafil (som citrat).

Hjälpämne med känd effekt: 1,2 mg laktosmonohydrat.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

25 mg: Blå, mandelformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på ena sidan och märkta med "25" på andra.

50 mg: Blå, mandelformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på ena sidan och märkta med "50" på andra.

100 mg: Blå, mandelformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, omärkta på ena sidan och märkta med "100" på andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

För att Sildenafil Accord tabletter ska ha verkan 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 Accord tabletter tas i samband med måltid, kan effekten bli fördröjd jämfört med om det tas fastande (se punkt 5.2).

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 höjas till 50 mg eller 100 mg.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Clearance av sildenafil är minskad hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (t.ex. cirros) och en dos på 25 mg bör övervägas hos dessa patienter. Beroende på effekt och tolerans kan dosen höjas till 50 mg eller 100 mg.

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 höjas till 50 mg eller 100 mg vid behov.

Barn och ungdomar:

Sildenafil Accord tabletter ska inte användas av personer under 18 år.

Annan medicinering:

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

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

Administreringsätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne i Sildenafil Accord tabletter (se punkt 6.1).

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP), (se punkt 5.1). Samtidigt intag av sildenafil och kväveoxiddonatorer (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 tillrådlig (t.ex. patienter med svår kardiovaskulär sjukdom som instabil angina eller svår hjärtsvikt).

Sildenafil Accord tabletter är kontraindicerade 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 för PDE5-hämmare eller inte (se punkt 4.4).

Hos följande undergrupper 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 näthinnans 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 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 blodtrycksminskning (se punkt 5.1). Det är viktigt att läkaren, innan Sildenafil Accord tabletter 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 personer som har sällsynta syndrom av atrofi som påverkar flera organsystem, vilket manifesteras av gravt nedsatt autonom kontroll av blodtrycket.

Sildenafil Accord tabletter förstärker den hypotensiva effekten av nitrater (se punkt 4.3).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats som haft ett tidssamband med användning av Sildenafil Accord tabletter. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytmi, cerebrovaskulär blödning, transitoriska ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Flera fall inträffade under eller kort tid efter den sexuella aktiviteten och några får rapporteras inträffa en kort tid efter intag av Sildenafil Accord tabletter 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 hos 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 sickelcellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Samtidig behandling med andra PDE5-hämmare eller andra läkemedel 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 synrubbingar 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 i en observationsstudie i samband med intag av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8). Patienterna ska uppmanas att sluta ta Sildenafil Accord tabletter och rådfråga läkare omedelbart i händelse av plötslig synstörning (se punkt 4.3).

Samtidig behandling med ritonavir

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

Samtidig användning med alfa-receptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med alfa-receptorblockerare, eftersom samtidig användning kan leda till symtomgivande blodtryckssänkning hos vissa känsliga personer (se punkt 4.5). Detta sker troligast inom 4

timmar efter det administrering av sildenafil. För att minimera risken att utveckla postural hypotension bör patienter vara stabila på behandling med alfa-receptorblockerare innan sildenafilbehandling påbörjas. En dos på 25 mg sildenafil bör övervägas vid behandlingsstart (se punkt 4.2). Dessutom bör läkaren informera patienter om vad de ska göra om symtom på postural hypotension uppstår.

Effekter 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.

Sildenafil Accord tabletter innehåller laktos. Sildenafil Accord tabletter ska inte ges till män med sällsynta ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Kvinnor

Sildenafil Accord tabletter ska inte användas av kvinnor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro studier:

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (mindre betydelsefull väg). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför

reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzymer kan öka clearance för sildenafil.

In vivo studier:

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar tyder på en minskning av sildenafiles clearance vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (som 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.

Samtidig administrering med HIV-proteashämmaren ritonavir, som är en stark P450-hämmare, vid steady state (500 mg två gånger dagligen) med sildenafil (100 mg singeldos) resulterade i en 300 % (fyrfaldig) ökning av sildenafil C_{max} (300 %) och en elvafaldig ökning av AUC (1000 %). Efter 24 timmar var plasmanivåerna för sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med ca 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 punkt 4.4) och under inga omständigheter bör maximaldosen av sildenafil överstiga 25 mg inom 48 timmar.

Samtidig administrering av HIV-proteashämmaren saquinavir, en CYP3A4-hämmare, vid steady state (1200 mg tre gånger dagligen) med sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil hade ingen

påverkan på saquinavirs farmakokinetik (se punkt 4.2). Starkare CYP3A4-hämmare som ketokonazol och itrakonazol kan förväntas ha större påverkan.

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

Grapefruktjuice är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen och kan ge måttliga ökning 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 inte på någon effekt på sildenafilets farmakokinetik vid samtidig medicinering med CYP2C9-hämmare (såsom tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hämmare (såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare, tricykliska antidepressiva medel), 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 eventuellt CYP2C19) vid steady state (125 mg två gånger dagligen) med sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) till 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 av kaliumkanalaktiverare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera 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 (IC₅₀ > 150 µM). Med toppvärden för plasmakoncentrationer på cirka 1 µM efter rekommenderade doser, är det osannolikt att Sildenafil Accord tabletter kommer att ändra clearance av substraterna för dessa isoenzymer.

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

In vivo studier:

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP

(se punkt 5.1). Samtidigt intag av sildenafil och kväveoxiddonatorer eller nitrater i alla former är därför kontraindicerad (se punkt 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 effekterna av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerats. Samtidig användning av riociguat med PDE5-hämmare, inklusive sildenafil, är kontraindicerad (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 att ha tagit Sildenafil Accord tabletter (se punkterna 4.2 och 4.4). I tre specifika intersktionsstudier 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) som var 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 i genomsnitt ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter som var 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 en maximal genomsnittlig 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 placebobehandling. I en specifik interaktionsstudie där sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, var den genomsnittliga ytterligare sänkningen av systoliskt blodtryck i liggande 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa additiva sänkningar av blodtrycket var i samma storleksordning som när endast sildenafil administrerades till friska frivilliga försökspersoner (se punkt 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 3 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 Accord tabletter ska inte användas av kvinnor.

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier har utförts 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

Inga studier har utförts.

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på Sildenafil Accord tabletter innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och synrubbingar har rapporterats i kliniska prövningar med sildenafil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sildenafil's säkerhetsprofil baseras på 9 570 patienter i 74 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. Eftersom alla biverkningar inte har rapporterats till innehavaren av godkännande för försäljning och inkluderats i säkerhetsdatabasen, kan en pålitlig frekvens av dessa reaktioner inte 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 vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Medicinskt viktiga biverkningar som rapporterats i större incidens än placebo i kontrollerade kliniska studier samt medicinskt viktiga biverkningar som rapporterats under uppföljningen efter marknadsintroduktionen.

Systemorgan -klass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/$ 1 000, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)
-------------------------------	--	--	--	--

Infektioner och infestationer			Rinit	
Immunsystemet			Överkänslighet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Somnolens, hypestesi	Cerebrovasculär händelse, transitorisk ischemisk attack, kramper*, återkommande kramper*, synkope
Ögon		Förändringar i färgseendet*, synstörningar, dimsyn	Störningar i tårflödet***, ögonsmärta, fotofobi, fotopsi, okulär hyperemi, förhöjd uppfattning av ljusstyrka, konjunktivit	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/ neuropati (NAION)*, retinalkärlsocklusion*, retinal blödning, aterosklerotisk retinopati, sjukdom i näthinnan, glaukom, synfältsstörning

				<p>ingar, diplopi, nedsatt synskärpa, myopi, astenopi, glaskroppsg umling, sjukdom i regnbågshin nan, mydriasis, haloeffekt, ögonödem, ögonsvullna d, ögonsjukdo m, konjunktival hyperemi, ögonirritatio n, onormal känsla i ögat, ögonlocksöd em, missfärgning av senhinnan</p>
Öron och balansorgan			Svindel, tinnitus	Dövhet

Hjärtat			Takykardi, hjärtklappning	Plötslig hjärtöd *, hjärtinfarkt, ventrikulär arytmi *, förmaksflimmer, instabil angina pectoris
Blodkärl		Rodnad, värmevallning	Hypertoni, hypotoni	
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Nästäppa	Epistaxis, täppta bihålor	Trånghetskänsla i halsen, näsödem, torr näsa
Magtarmkanalen		Illamående, dyspepsi	Gastroesofageal refluxsjukdom, kräkning, smärta i övre delen av buken, muntorrhet	Oral hypestesi
Hud och subkutan vävnad			Utslag	Stevens Johnsons syndrom (SJS)*, toxisk epidermal nekrolys (TEN)*

Muskuloskel etala systemet och bindväv			Myalgi, smärta i extremiteter na	
Njurar och urinvägar			Hematuri	
Reproduktio nsorgan och bröstkörtel				Blödning i penis, priapism*, hematosper mi, förlängda erektioner
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället			Bröstsmärtor , trötthet, värmekänsla	Lättretlighet
Undersöknin gar			Ökad hjärtfrekvens	
<p>* Har endast rapporterats under uppföljningen efter marknadsintroduktionen</p> <p>** Förändringar i färgseendet: kloropsi, kromatopsi, cyanopsi, erytropsti och xanthopsi</p> <p>*** Störningar i tårflödet: torra ögon, tårflödessjukdom och ökat tårflöde</p>				

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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

I endosstudier hos friska, frivilliga med doser på upp till 800 mg, liknade biverkningarna de som observerades vid lägre doser, men incidens och svårighetsgrad ökade. Doser på 200 mg gav ej ökad effekt men en ökning av biverkningarna (huvudvärk, ansiktsrodnad, yrsel, dyspepsi, nästäppa, synrubbning).

Vid överdosering ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte påskynda clearance, eftersom sildenafil är plasmaproteinbundet i hög grad och inte utsöndras i urinen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel: Läkemedel vid erektil dysfunktion.

ATC-kod: G04B E03.

Verkningsmekanism

Sildenafil är en peroral behandling mot erektil dysfunktion. Vid 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 maximala 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 peroral 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 % stenoser av åtminstone ett koronarkärl) minskade medelvärdet för systoliskt och diastoliskt viloblodtryck med 7 % respektive 6 % jämfört med ursprungsvärdet. Medelvärdet av det pulmonella systoliska blodtrycket minskade med 9 %. Sildenafil hade ingen effekt på

hjärtminutvolymen och försämrade inte blodflödet genom förträngda koronarkärl.

I en dubbelblind, placebokontrollerad arbetsprovsstudie utvärderades 144 patienter med erektil dysfunktion och kronisk stabil angina som regelbundet behandlades med antianginala läkemedel (uteslutet nitrater). Resultaten visade ingen kliniskt 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 singeldos 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 punkt 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 vid behandling med sildenafil följande: psykogen erektil dysfunktion (84%), blandad erektil dysfunktion (77%), organisk erektil dysfunktion (68%), äldre (67%), diabetes mellitus (59%), ischemisk hjärtsjukdom (69%), högt blodtryck (68%), TURP - transuretral prostataresektion (61%), radikal prostatektomi (43%), ryggmärgsskada (83%), depression (75%). I långtidsstudier bibehölls effekten och inga ytterligare säkerhetsproblem påvisades.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för 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 % (intervall 25-63 %). Efter peroral dosering av sildenafil ökar AUC och C_{\max} proportionerligt med dosen vid rekommenderat dosintervall (25-100 mg).

När sildenafil tas tillsammans med måltid, minskas absorptionen med en genomsnittlig fördröjning av t_{\max} med 60 minuter och en genomsnittlig minskning av C_{\max} på 29 %.

Distribution:

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_d) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter en peroral engångsdos på 100 mg blir den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil i genomsnitt ca 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 singeldos) 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 speciella patientgrupper:

Äldre:

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

Njurinsufficiens:

Hos friska frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30-80 ml/min), var farmakokinetiken vid en

singel 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 <3 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 (79 %) och C_{max} (200 %) signifikant för N-desmetylm metaboliten. Dessutom ökade AUC signifikant med 200 % respektive 79 % för N-desmetylm metaboliten.

Leverninsufficiens:

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Kalciumvätefosfat, vattenfritt
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos 5 cp (E464)
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos 15cp (E464)
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Triacetin
Indigokarmin, aluminiumsubstratpigment (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterkartor av PVC/aluminium i kartonger med:

25mg: 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

50mg: 2, 4, 8, 12 eller 24 tabletter.

100mg: 2, 4, 8, 12 eller 24 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sildenafil Accord 25 mg filmdragerade tabletter: 43392
Sildenafil Accord 50 mg filmdragerade tabletter: 43393
Sildenafil Accord 100 mg filmdragerade tabletter: 43394

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2012-01-12
Förnyat godkännande: 2014-08-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-12