

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sildenafil Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur
Sildenafil Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Sildenafil Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur sildenafilsítrat sem jafngildir 50 mg af sildenafili.

Sildenafil Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur sildenafilsítrat sem jafngildir 100 mg af sildenafili.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Sildenafil Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, ílangar og auðkenndar með „50“.
Sildenafil Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar, ílangar og auðkenndar með „100“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sildenafil Medical Valley er ætlað til meðferðar við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum en það er þegar stinning getnaðarlíms næst ekki eða helst ekki nægilega lengi til að viðkomandi geti haft samfarir á viðunandi hátt.

Til þess að Sildenafil Medical Valley verki þarf kynferðisleg örvun að koma til.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Notkun handa fullorðnum:

Ráðlagður skammtur er 50 mg sem tekinn er eftir þörfum um það bil 1 klst. fyrir samfarir.

Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammtinn í 100 mg eða minnka hann í 25 mg.

Hámarksskammtur sem mælt er með er 100 mg. Hámarksskammtatíðni sem mælt er með er einu sinni á sólarhring. Sé Sildenafil Medical Valley tekið inn með mat getur það seinkað verkun lyfsins miðað við töku þess á fastandi maga (sjá kafla 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá öldruðum (>65 ára).

Skert nýrnastarfsemi

Leiðbeiningar um skammta undir yfirskriftinni „Notkun handa fullorðnum“ eiga einnig við sjúklinga með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun = 30-80 ml/mín.).

Vegna þess að úthreinsun síldenafíls er hægari hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) er mælt með notkun 25 mg skammts. Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammt smám saman í 50 mg og allt að 100 mg eftir þörfum.

Skert lifrastarfsemi

Vegna þess að úthreinsun síldenafíls er hægari hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (t.d. skorpulífur) er mælt með notkun 25 mg skammts. Með hliðsjón af verkun og þoli má auka skammt smám saman í 50 mg og allt að 100 mg eftir þörfum.

Börn

Sildenafil Medical Valley er ekki ætlað einstaklingum yngri en 18 ára.

Notkun handa sjúklingum, sem nota önnur lyf

Mælt er með að gefa sjúklingum, sem eru samhliða meðhöndlaðir með CYP3A4 hemlum öðrum en rítónavíri, 25 mg upphafsskammt. Rítónavír á ekki að taka samhliða sildenafil (sjá kafla 4.5).

Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka, eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í stöðugu ástandi áður en meðferð með síldenafíli hefst. Einnig á að hugleiða að hefja meðferð með 25 mg skammti síldenafíls (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Í samræmi við þekkt áhrif síldenafíls á köfnunarefnisoxíð/hringlaga gvanósíneinfosfat (cyclic guanosine monophosphate (cGMP))-efnaferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á að það eykur lágþrýstingsvaldandi áhrif nítrata og má því ekki nota það samhliða efnum sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð (svo sem amýlnítrít) og hvers konar nítrötum.

Ekki má gefa PDE5-hemla, að meðtöldu síldenafíli samhliða guanýlatcýklasa-örvum (guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, vegna þess að það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Lyf til meðferðar við rístruflunum, þar með talið sildenafil, á ekki að gefa körlum sem ráðið er frá því að stunda kynlíf (t.d. sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma eins og hvíkula hjartaöng eða alvarlega hjartabilun).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun hemla fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5-hemla) eða ekki, eiga ekki að nota Sildenafil Medical Valley (sjá kafla 4.4).

Öryggi við notkun síldenafíls hefur ekki verið rannsakað hjá eftirtöldum sjúklingahópum og því mega þeir ekki nota það: Alvarlega skert lifrastarfsemi, lágþrýstingur (blóðþrýstingur lægri en 90/50 mmHg), sjúklingar sem nýlega hafa fengið heilaslag eða kransæðastíflu og þekktur arfgengur hrörnunarsjúkdómur í sjónhimnu (retina) eins og sjónufreknur (retinitis pigmentosa) (lítill hluti þessara sjúklinga er með arfgengan sjúkdóm í fosfódíesterasa sjónhimnu).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kanna skal sjúkdómssögu og rannsókn gerð til greiningar á hvort um rístruflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins.

Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma

Áður en einhver meðferð við rístruflunum hefst skal læk'nirinn rannsaka ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins þar sem nokkur áhætta er fyrir hendi hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Síldenafíl hefur æðaútvíkkandi eiginleika, sem valda vægri og tímabundinni lækkun blóðþrýstings (sjá kafla 5.1). Læk'nirinn skal íhuga vandlega áður en síldenafíli er ávísað, hvort sjúklingar með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma gætu fengið aukaverkanir vegna slíkra æðaútvíkkandi áhrifa, einkum í tengslum við samfarir. Sjúklingar, sem eru í aukinni hættu vegna æðaútvíkkandi áhrifa eru m.a. þeir sem eru með útflæðisteppu í vinstri slegli (t.d. ósæðarþrengsli, ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu (hypertrophic obstructive cardiomyopathy)) eða þeir sem eru með mjög sjaldgæf heilkenni fjölpættar visnunar æðakerfis sem einkennist af alvarlega skertri sjálfstjórn á blóðþrýstingi.

Sildenafil Medical Valley eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3).

Eftir markaðssetningu hefur, í tengslum við notkun Sildenafil Medical Valley, verið greint frá alvarlegum hjarta- og æðaáfallum, þar á meðal kransæðastíflu, hvíkulli hjartaöng (unstable angina), skyndilegum hjartadaða, sleglataktruflunum, heilablæðingu, skammvinnum heilaeinkennum vegna blóðþurrðar (transient ischemic attack), háþrýstingi og lágþrýstingi. Flestir þessara sjúklunga, en þó ekki allir, voru fyrir í hættu að fá hjarta- eða æðaáfall. Mörg þeirra tilvika sem greint var frá áttu sér stað meðan á samförum stóð eða fljótlega að þeim loknum og nokkur tilvikanna áttu sér stað skömmu eftir inntöku Sildenafil Medical Valley án þess að samfarir ættu sér stað. Ekki er unnt að kveða upp úr með það hvort þessi atvik tengjast þessum þáttum beint, eða öðrum þáttum.

Standpína

Gæta skal varúðar við notkun lyfja við rístruflunum, þar með talið síldenafíl, hjá sjúklungum með vanskapaðan getnaðarlim (t.d. vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (cavernous fibrosis) eða Peyronies-sjúkdóm) eða hjá sjúklungum sem haldnir eru sjúkdómum sem geta valdið standpínu (t.d. sigðfrumublóðleysi, mergæxli (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Greint hefur verið frá langvarandi stinningu getnaðarlíms og standpínu við notkun síldenafíls eftir markaðssetningu lyfsins. Sjúklingar skulu leita læk'nishjálpar án tafar ef stinning varir lengur en 4 klukkustundir. Ef standpínan er ekki meðhöndluð strax getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlimi og varanlegs getuleysis.

Samhliðanotkun annarra PDE5-hemla eða annarra lyfja gegn rístruflunum

Öryggi og verkun af notkun síldenafíls samhliða með öðrum PDE5-hemlum, öðrum meðferðum við lungnaslagæðaháþrýstingi sem innihalda síldenafíl (REVATIO) eða öðrum lyfjum við rístruflunum hefur ekki verið rannsökuð. Samhliðameðferð er því ekki ráðlögð.

Áhrif á sjón

Greint hefur verið frá tilvikum um sjónskerðingu í tengslum við notkun síldenafíls og annarra PDE5-hemla (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), sjaldgæfur kvilli, bæði einstökum tilvikum og í áhorfsrannsókn, í tengslum við notkun síldenafíls og annarra PDE5-hemla (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklungum að hætta töku Sildenafil Medical Valley og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

Notkun samhliða rítónavíri

Ekki er mælt með samhliðanotkun síldenafíls og rítónavírs (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða alfa-blokkum

Gæta skal varúðar þegar síldenafíl er gefið sjúklingum sem nota alfa-blokka vegna þess að samhliðanotkun þessara lyfja getur valdið einkennum lágþrýstings hjá fáeinum viðkvæmum einstaklingum (sjá kafla 4.5). Líklegast er að einkennin komi fram á fyrstu 4 klst. eftir töku síldenafíls. Til að draga úr líkum á réttstöðuþrýstingsfalli, eiga sjúklingar sem nota alfa-blokka að vera í stöðugu blóðafllfræðilegu ástandi áður en meðferð með síldenafíli hefst. Hugleiða á að hefja meðferð með 25 mg skammti síldenafíls (sjá kafla 4.2). Auk þess á lækni að ráðleggja sjúklingum hvernig eigi að bregðast við einkennum réttstöðuþrýstingsfalls.

Áhrif á blæðingar

Rannsóknir *in vitro* benda til þess, að síldenafíl auki verkun nítróprússíðs gegn samloðun blóðflagna hjá mönnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við notkun síldenafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virkt ætissár. Síldenafíl skal því aðeins gefið þessum sjúklingum eftir ítarlegt mat á kostum þess gegn áhættu.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu mataræði um að lyfið sé sem næst natríumlaust.

Konur

Sildenafíl Medical Valley er ekki ætlað konum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á síldenafíl

In vitro rannsóknir

Umbrot síldenafíls verða fyrst og fremst fyrir áhrif cýtókróm P450 (CYP) ísóensíma 3A4 (að mestu leyti) og 2C9 (í minna mæli). Því geta hemlar þessara ísóensíma dregið úr úthreinsun síldenafíls og virkjar þessara ísóensíma geta aukið úthreinsun síldenafíls.

In vivo rannsóknir

Mat á lyfjahvörfum hjá mönnum, sem byggt er á gögnum úr klínískum rannsóknum, bendir til þess að úthreinsun síldenafíls minnki séu CYP3A4 hemlar gefnir samhliða (eins og t.d. ketókónazól, erytrómýsín og címetidín). Enda þótt tíðni aukaverkana hjá þessum sjúklingum hafi ekki aukist þegar síldenafíl var gefið samhliða er ráðlegt að nota 25 mg skammt í upphafi.

Við samhliðagjöf HIV-próteasahemilsins rítónavírs, sem er mjög öflugur P450-hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á dag) og eins skammts af síldenafíli (100 mg) varð 300% (ferföld) hækkun á C_{max} síldenafíls og 1.000% (elleuföld) aukningar á AUC síldenafíls í plasma. Eftir 24 klst. voru plasmagildi síldenafíls enn u.þ.b. 200 ng/ml, en þegar síldenafíl var gefið eitt sér voru blóðgildi þess u.þ.b. 5 ng/ml. Þetta er í samræmi við þá umtalsverðu verkun, sem rítónavír hefur á fjöldann allan af P450 ensímhvarfefnum (substrates). Síldenafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf rítónavírs. Með hliðsjón af niðurstöðum úr þessum lyfjavarfarannsóknum er ekki mælt með samhliða-notkun síldenafíls og rítónavírs, en sé slíkt gert á heildarskammtur síldenafíls ekki að fara yfir 25 mg á 48 klst. tímabili (sjá kafla 4.4).

Við samhliðagjöf HIV-próteasahemilsins sakvínavírs, sem er CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (1.200 mg þrisvar sinnum á dag) og eins skammts af síldenafíli (100 mg) varð 140% hækkun á C_{max} síldenafíls og 210% aukningar á AUC síldenafíls í blóði. Síldenafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf

sakvínavírs (sjá kafla 4.2). Öflugri CYP3A4 hemlar eins og ketókónazól og ítrakónazól eru taldir hafa meiri áhrif.

Eftir inntöku eins 100 mg skammts af síldenafíli með erýtrómýsín, sem er miðlungi öflugur CYP3A4 hemill, við stöðuga þéttni í blóði (500 mg tvisvar sinnum á dag í 5 daga) varð 182% hækkun á aðgengi síldenafíls (AUC). Hjá venjulegum heilbrigðum körlum, sem voru sjálfboðaliðar, komu engar vísbendingar í ljós um að azitrómýsín (500 mg daglega í þrjú daga) hefði áhrif á AUC, C_{max} , t_{max} , stuðul brotthvarfshraða né heldur í kjölfar þess á helmingunartíma síldenafíls eða þess umbrotsefnis, sem mest er af í blóði. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli címetidín (800 mg), sem er cýtókróm P450 hemill og ósértækur hvað varðar CYP3A4, 56% aukningu á plasmabéttni síldenafíls þegar það var gefið samtímis síldenafíli (50 mg).

Greipaldinsafi, sem er vægur hemill á CYP3A4 umbrot í þarmavegg, getur valdið lítils háttar aukningu á plasmabéttni síldenafíls.

Taka eins skammts af sýrubindandi lyfi (magnésíumhýdroxíð/álhýdroxíð) hafði ekki áhrif á aðgengi síldenafíls.

Enda þótt sérstakar rannsóknir hafi ekki verið gerðar á milliverkunum við öll lyf, kom í ljós við mat á lyfjahvörfum, að samhliðanotkun eftirtalinna lyfja hafði ekki áhrif á lyfjahvörf síldenafíls: CYP2C9 hemlar (eins og tólbútamíð, warfarín og fenýtóín), CYP2D6 hemlar (eins og sértækir serótónínendurupptökuhemlar og þríhringlaga þunglyndislyf), tíazíð og skyld þvagræsilyf, mikilvirk (loop-) og kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, kalsíumgangalokar, beta-blokkar eða lyf sem virkja CYP450 umbrot (eins og rífampisín, barbitúröt).

Í rannsókn hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi samhliðagjöf endótélín-hemilsins bósentan (sem virkjar CYP3A4 [miðlungi öflugt], CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19) við jafnvægi (125 mg tvisvar á dag) og síldenafíls við jafnvægi (80 mg þrisvar á dag) til 62,6% minnkunar á AUC fyrir síldenafíl og 55,4% lækkunar á C_{max} fyrir síldenafíl. Því er búist við að samhliðagjöf öflugra CYP3A4 virkja, svo sem rífampíns, valdi meiri lækkun á þéttni síldenafíls í plasma.

Nicoarandil er blanda kalsíumgangavirkjara og nítrata. Vegna nítratinnihaldsins getur það leitt til alvarlegra milliverkana við síldenafíl.

Áhrif síldenafíls á önnur lyf

In vitro rannsóknir

Síldenafíl hefur væga hamlandi verkun á cýtókróm P450 ísóensím 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150$ míkróm). Við hámarksplasmabéttni síldenafíls sem er um 1 míkróm eftir ráðlagða skammta, er ólíklegt að Síldenafíl Medical Valley breyti úthreinsun hvarfefna þessara ísóensíma.

Engin gögn liggja fyrir um milliverkanir síldenafíls og ósértækra fosfodíesterasa hemla eins og teófýllíns eða dípýrídamóls.

In vivo rannsóknir

Í samræmi við þekkta verkun síldenafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP-ferilinn (sjá kafla 5.1) hefur verið sýnt fram á, að síldenafíl eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Samhliðanotkun efna sem gefa frá sér köfnunarefnisoxíð eða nítrata á hvaða formi sem er, er því frábending (sjá kafla 4.3).

Riokígúat: Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5-hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5-hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliðanotkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5-hemlum, að meðtöldu síldenafíli (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun síldenafíls hjá sjúklingum sem nota alfa-blokka getur valdið einkennum lágþrýstings hjá fáeinum viðkvæmum einstaklingum. Líklegast er að einkennin komi fram á fyrstu 4 klst. eftir töku síldenafíls (sjá kafla 4.2. og 4.4). Síldenafíl (25 mg, 50 mg eða 100 mg) var í þremur sértækum lyfja

milliverkanarannsóknnum, notað samhliða alfa-blokkunum doxazósín (4 mg eða 8 mg) hjá sjúklingum með góðkynja stækkun blöðruhálskirtils (BPH) sem voru í stöðugu ástandi á doxazósínmeðferð. Hjá þessu þýði var meðaltalsviðbótarlækkun blóðþrýstings í láréttri stöðu 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg og meðaltals viðbótarlækkun blóðþrýstings í uppréttri stöðu 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg talið í sömu röð. Þegar sjúklingum í stöðugu ástandi voru gefin síldenafíl og doxazósín samhliða, greindu einstaka sjúklingar frá einkennum réttstöðuprýstingsfalls, þar með talið sundl og yfirliðstilfinning, en ekki yfirlið.

Engar marktækar milliverkanir komu í ljós við töku síldenafíls (50 mg) samhliða tólbútamíði (250 mg) eða warfaríni (40 mg), en þau umbrotna bæði fyrir tilstilli CYP2C9.

Síldenafíl (50 mg) jók ekki lengdan blæðingartíma af völdum asetýlsalisýlsýru (150 mg).

Síldenafíl (50 mg) jók ekki blóðþrýstingslækkandi áhrif alkóhóls hjá heilbrigðum einstaklingum, þegar hámarks blóðgildi alkóhóls var að meðaltali 80 mg/dl.

Á heildina litið sýndu eftirtaldir flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja engan mun á aukaverkunum hjá sjúklingum sem tóku síldenafíl í samanburði við þá sem tóku lyfleysu: Þvagræsilyf, beta-blokkar, ACE-hemlar, angíótensín II hemlar, blóðþrýstingslækkandi lyf (æðavíkkandi lyf eða lyf með miðlæga verkun), adrenvirkir taugafrumuhemlar, kalsíumgangalokar og alfa-hemlar. Í einni sértækri rannsókn á milliverkunum, þar sem sjúklingum með háþrýsting var gefið síldenafíl (100 mg) ásamt amlóðípíni kom í ljós aukin lækkun á slagbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu eða um 8 mmHg. Samsvarandi lækkun á þanbilsþrýstingi í útafliggjandi stöðu var 7 mmHg. Þessi aukna blóðþrýstingslækkun var af hliðstæðri stærðargráðu og þegar síldenafíl var gefið eitt sér heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 5.1).

Síldenafíl (100 mg) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf HIV-próteasahemlanna sakvínavírs og rítónavírs við stöðuga blóðþéttni þeirra, en þeir eru báðir CYP3A4 ensímvarfefni.

Hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum leiddi gjöf síldenafíls við jafnvægi (80 mg þrisvar á dag) til 49,8% aukningar á AUC fyrir bósentan og 42% aukningar á C_{max} fyrir bósentan (125 mg tvisvar á dag).

Viðbót af stökum skammti af síldenafíli með sacubitríli/valsartani við jafnvægi hjá sjúklingum með háþrýsting tengdist marktækt meiri blóðþrýstingslækkun samanborið við gjöf sacubitríls/valsartans eingöngu. Þess vegna skal gæta varúðar þegar notkun síldenafíls er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með sacubitríli/valsartani.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Síldenafíl Medical Valley er ekki ætlað konum.

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar hjá þunguðum konum eða konum með börn á brjósti.

Í æxlunarrannsóknnum á rottum og kaninum komu ekki fram neinar aukaverkanir sem skipta máli eftir inntöku síldenafíls.

Engin áhrif sáust á hreyfanleika eða útlit sæðis eftir staka 100 mg skammta af síldenafíli til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (sjá kafla 5.1).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Síldenafíl Medical Valley getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þar sem skýrt hefur verið frá svima og breytingu á sjón í klínískum rannsóknnum á síldenafíli eiga sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Síldenafíl Medical Valley hefur á þá áður en þeir aka bifreið eða stjórna vinnuvélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Mat á öryggi Sildenafil Medical Valley er byggt á 9.570 sjúklingum í 74 tvíblindum klínískum samanburðar rannsóknum með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínísku rannsóknunum á sjúklingum í meðferð með síldenafíli voru höfuðverkur, roði, meltingartruflanir, nefstífla, sundl, ógleði, hitasteypur, sjóntruflanir, blásýni og þokusýn.

Eftir markaðssetningu hefur aukaverkanatilkyningum verið safnað í um það bil > 10 ár. Vegna þess að ekki allar aukaverkanir eru tilkynntar til markaðsleyfishafa, og settar í gagnagrunn um öryggi lyfsins, er ekki hægt að ákvarða tíðni þeirra nákvæmlega.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér fyrir neðan má sjá allar læknisfræðilega mikilvægar aukaverkanir, sem komu oftast fram í klínískum rannsóknum samanborið við lyfleysu, flokkaðar eftir líffærum og tíðni (mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Læknisfræðilega mikilvægar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og komu oftast fram en eftir gjöf með lyfleysu og læknisfræðilega mikilvægar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins.

Flokkun eftir líffærakerfu	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10000$ og $< 1/1000$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Nefslímubólga	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Svefnhöfgi, minnkað snertiskyn	Heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast, flog, endurtekin flog, yfirlíð
Augu		Truflun á litaskyni**, sjóntruflanir, þokusýn	Sjúkdómar tengdir táraseytingu***, augnverkir, ljósfælni, blossasýn, blóðsókn í auga, ofbirta, tárubólga	Framlægur sjónaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, stífla í æðum sjónu, sjónublæðing, sjónukvilli vegna æðakölkunar, (arteriosclerotic retinopathy), sjúkdómur í sjónhimnu, gláka, skerðing á sjónsviði, tvísýni, minnkuð sjónskerpa, nærsýni, augnþreyta, augngrugg, röskun í lithimnu (iris disorder), ljósopstæring, (mydriasis), baugasýn (halo vision), augnbjúgur, augnbólga, augnsjúkdómar, blóðsókn í táru (conjunctival hyperaemia), augnerting, óeðlileg tilfinning í auga, bjúgur á augnlokum, mislituð augnhvíta (scleral discoloration)
Eyru og vöndurhús			Svimi, eyrnasuð	Heyrnarleysi
Hjarta			Hraðtaktur, hjartsláttarónot	Skyndilegur hjartadauði*, hjartadrep, sleglasláttarglöp*, gáttatif, hvíkul hjartaöng
Æðar		Roði, hitasteypur	Háþrýstingur, lágþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Nefstífla	Blóðnasir, skútabólga	Herpingur í hálsi, bjúgur í nefi, þurrkur í nefi
Meltingarfæri		Ógleði, meltingartruflanir	Maga-vélindisbakflæðis-sjúkdómur, uppköst, verkur í efri hluta kviðarhols, munnþurrkur	Snertiskynsminnkun í munni

Húð og undirhúð			Útbrot	Stevens Johnson-heilkenni (SJS)*, eitrunardreplos húðþekju (Toxic Epidermal Necrolysis (TEN))*
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvaþrautir, verkir í útlimum	
Nýru og þvaggfæri			Blóðmiga	
Æxlunarfæri og brjóst				Blæðing frá getnaðarlim, standþína*, sæðisblæðing (haematospermia), aukin stinning
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Brjóstverkur, þreyta, hitatilfinning	Skapstyggð
Rannsóknar-niðurstöður			Aukinn hjartsláttur	

*Aðeins tilkynnt eftir markaðssetningu

**Truflun á litaskyni: grænsýni, litskynvilla, blásýni, sjónroði, gulsýni

***Sjúkdómar tengdir táraseytingu: augnþurrkur, Tárakirtils-sjúkdómur (lacrimal disorder) og aukin táramyndun

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum með gjöf eins skammts allt að 800 mg voru aukaverkanirnar sambærilegar þeim sem komu fram við lægri skammta, en þær voru tíðari og alvarlegri. Við 200 mg skammta jókst verkun ekki en tíðni aukaverkana jókst (höfuðverkur, roði/hitasteypur, svimi, meltingartruflanir, nefstífla, sjóntruflanir).

Við ofskömmun skal meðhöndla einkenni eftir þörfum. Blóðskilun eykur sennilega ekki úthreinsun lyfsins þar sem síldenafíl er í miklum mæli bundið plasmapróteinum og brotthvarf þess er ekki með þvagi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvaggfæralyf, lyf til notkunar við stinningarvandamálum.
ATC-flokkur: G04B E03.

Verkunarháttur

Síldenafíl til inntöku er ætlað til meðferðar við rístruflunum og eykur það stinngu getnaðarlims með því að auka blóðstreymi til limsins á eðlilegan hátt við kynferðislega örvun.

Lífeðlisfræðileg verkun sem liggur að baki stinngu getnaðarlíms er losun köfnunarefnisoxíðs (NO) í stinngarvef límsins (corpus cavernosum) við kynferðislega örvun. Köfnunarefnisoxíð virkjar síðan ensímið gvanýlcýklasa sem veldur aukinni þéttni hringlaga gvanósíneinfosfats (cGMP, cyclic guanosine monophosphate) sem veldur slökun á sléttum vöðvum í stinngarvef getnaðarlíms þannig, að blóðstreymi til hans getur aukist.

Síldenafíl er öflugur og sértækur hemill fosfódíesterasa af gerð 5 (PDE5) í stinngarvef getnaðarlíms, sem er sértækur fyrir cGMP, en PDE5 veldur niðurbroti cGMP. Verkunarháttur síldenafíls á stinngu getnaðarlíms er útlægur (peripheral). Síldenafíl hefur engin bein slakandi áhrif á stinngarvef getnaðarlímsins sjálfs í mönnum, en eykur hins vegar verulega slakandi áhrif NO á vefinn. Þegar NO/cGMP-ferill er virkjaður eins og á sér stað við kynferðislega örvun, leiðir hömlun síldenafíls á PDE5 til hækkunar á cGMP-gildum í stinngarvef getnaðarlíms. Kynferðisleg örvun er því nauðsynleg til að ná fram tilætlaðri verkun síldenafíls.

Lyfhrif

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að síldenafíl er sértækt fyrir PDE5, sem tekur þátt í stinngarferlinu. Áhrif þess á PDE5 eru meiri en á aðra þekktu fosfódíesterasa. Sértæknin er 10 sinnum meiri en á PDE6, sem hefur áhrif á skyngjun ljóss í sjónu (retina). Við hámarksráðlagða skammta er sértæknin 80 sinnum meiri en á PDE1 og 700 sinnum meiri en á PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Sér í lagi hefur síldenafíl meira en 4.000 sinnum sértækari verkun á PDE5 en á PDE3, sem er sú ísómynd fosfódíesterasa, sem er sértæk fyrir cAMP, sem hefur áhrif á stjórnun á samdráttarkrafti hjartans.

Verkun og öryggi

Tvær klínískar rannsóknir voru gerðar sérstaklega til þess að ákvarða á hvaða tímabili síldenafíl gat valdið stinngu við kynferðislega örvun eftir töku lyfsins. Í rúmtaksritarannsókn á getnaðarlím (RigiScan), sem gerð var á sjúklingum sem voru fastandi, liðu að meðaltali 25 mínútur (12-37 mínútur) þar til ris með 60% stinngu náðist (nægir til að hafa samfarir) þegar þeim var gefið síldenafíl. Í annari RigiScan-rannsókn voru áhrif síldenafíls til stinngar við kynferðislega örvun enn til staðar 4-5 klst. eftir töku lyfsins.

Síldenafíl hefur væga og tímabundna blóðþrýstingslækkandi verkun sem í flestum tilvikum hefur ekki klínísku þýðingu. Hámarkslækkun á slagbilþrýstingi í útafliggjandi stöðu eftir inntöku 100 mg skammts af síldenafíli var að meðaltali 8,4 mmHg. Hliðstæð breyting á þanbilþrýstingi í útafliggjandi stöðu var 5,5 mmHg. Þessi blóðþrýstingslækkun svarar til æðaútvíkkandi áhrifa síldenafíls, sennilega vegna hækkunar cGMP-gilda í sléttum vöðvum í æðum. Eftir stakan skammt af allt að 100 mg síldenafíls sáust engar breytingar á hjartarafriti (ECG) hjá heilbrigðum einstaklingum.

Í rannsókn á blóðflæðilegum (hemodynamic) áhrifum staks 100 mg skammts síldenafíls hjá 14 sjúklingum með alvarlegan kransæðasjúkdóm (CAD) (>70% þrenging í a.m.k. einni kransæð) lækkaði meðaltalshvildarslagbilþrýstingur um 7% og -þanbilþrýstingur um 6%, samanborið við upphafsgildi (baseline). Meðal lungnaslagbilþrýstingur lækkaði um 9%. Síldenafíl hafði ekki áhrif á afköst hjartans og minnkaði ekki blóðflæði í þrengdum kransæðum.

Í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu voru 144 sjúklingar með stinngarvandamál og langvinna stöðuga hjartaöng, sem tóku reglulega lyf við hjartaöng (þó ekki nítröt), látnir gangast undir þrekpróf. Niðurstöðurnar sýndu engan klínískt marktækan mun á þeim tíma sem leið þar til takmarkandi hjartaöng kom fram hjá þeim sjúklingum sem fengu síldenafíl og þeim sem fengu lyfleysu.

Væg tímabundin breyting á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) hefur komið fram hjá nokkrum einstaklingum við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi 1 klst. eftir inntöku 100 mg skammts, en þó án greinilegra áhrifa 2 klst. eftir töku lyfsins. Talið er að þessi breyting á hæfni til litaskynjunar sé vegna hömlunar á PDE6, sem kemur að skynjun ljóss í sjónu. Síldenafíl hefur engin áhrif á sjónskerpu eða hæfni til greiningar á skilum skugga og ljóss. Í lítilli samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum (n=9) með skráða snemmkomna aldursháða sjónudílsrýrnun (macular degeneration) olli síldenafíl (stakur 100 mg skammtur) engum marktækum breytingum í þeim sjónprófum sem gerð voru (sjónskerpa, tafla amsler, aðgreining lita á götuvitum, Humprey sjónsviðsmælir og ljósáreiti (photostress)).

Hjá heilbrigðum einstaklingum komu engin áhrif fram á hreyfanleika sæðisfrumna eða lögun þeirra eftir inntöku 100 mg skammts af síldenafíli (sjá kafla 4.6).

Frekari upplýsingar um klínískar rannsóknir

Í klínískum rannsóknum var síldenafíl gefið fleiri en 8.000 sjúklingum á aldrinum 19-87 ára. Sjúklingar skiptust í eftirtalda hópa: Aldraðir (19,9%), sjúklingar með háþrýsting (30,9%), sykursýki (diabetes mellitus) (20,3%), hjartasjúkdóm með blóðþurrð (5,8%), óhóflega blóðfituhækkun (19,8%), mænuskaða (0,6%), þunglyndi (5,2%), sjúklingar sem höfðu undirgengist aðgerð þar sem blöðruhálskirtill hafði verið numinn á brott um þvagrás (transurethral resection of prostata (TURP)) (3,7%), algert brottnám blöðruhálskirtils (3,3%). Í eftirtöldum hópum voru þátttakendur of fáir eða útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum: Sjúklingar sem gengist höfðu undir skurðaðgerðir á grindarholi, sjúklingar sem höfðu verið í geislameðferð, sjúklingar með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi og sjúklingar með tiltekna hjarta- og æðasjúkdóma (sjá kafla 4.3).

Í rannsóknum með ákveðnum skömmtum var hlutfall sjúklinga sem greindi frá því að meðferðin hefði bætt ris hjá þeim 62% (eftir 25 mg), 74% (eftir 50 mg) og 82% (eftir 100 mg) í samanburði við 25% þeirra sem fengu lyfleysu. Í klínískum samanburðarrannsóknum voru fáir sem hættu meðferð og álíka margir sem fengu lyfleysu hættu meðferð. Á grundvelli allra rannsókna hefur eftirfarandi hundradshluti sjúklinga skýrt frá bata við notkun síldenafíls: Ristruflanir af geðrænum toga (84%), ristruflanir af fleiri en einni ástæðu (77%), ristruflanir af vefrænum sökum (68%), aldraðir (67%), sykursýki (59%), hjartasjúkdómar með blóðþurrð (69%), háþrýstingur (68%), brottnám blöðruhálskirtils um þvagrás (TURP) (61%), algert brottnám blöðruhálskirtils (43%), mænuskaði (83%), þunglyndi (75%). Í langtímarannsóknum hélst öryggi og verkun síldenafíls.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á lyfjaformum sem innihalda síldenafíl til meðferðar á stinningarvandamálum hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Síldenafíl frásogast hratt. Hámarksplasmabéttni næst innan 30-120 mínútna (miðgildi 60 mínútur) eftir inntöku á fastandi maga. Nýting (absolute bioavailability) eftir inntöku er að meðaltali 41% (frá 25-63%). Við inntöku síldenafíls jókst AUC og C_{max} í réttu hlutfalli við skammt á ráðlögðu skammtabili (25-100 mg).

Þegar síldenafíl er tekið inn samtímis mat dregur úr frásogshraða þannig að T_{max} næst að meðaltali um 60 mínútum síðar og C_{max} lækkar að meðaltali um 29%.

Dreifing

Dreifingarrúmmál (Vd) síldenafíls við stöðuga þéttni er að meðaltali 105 l, sem bendir til þess að efnið dreifist út í vefi. Meðaltalshámarksplasmabéttni síldenafíls eftir stakan 100 mg skammt til inntöku er um 440 ng/ml (CV40%). Þar sem síldenafíl (og aðalumbrotsefni þess, sem finnst í blóði N-desmetýlsíldenafíl) er 96% bundin við plasmaprótein er meðalhámarksþéttni af fríu síldenafíli í plasma 18 ng/ml (38 nM). Próteinbinding er óháð heildarþéttni efnanna.

Hjá heilbrigðum einstaklingum, sem fengu síldenafíl (100 mg í eitt skipti) mældist innan við 0,0002% (188 ng að meðaltali) af gefnum skammti í sæðisvökva 90 mínútum eftir inntöku.

Umbrot

Síldenafíl umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (aðalumbrot) og CYP2C9 (í minna mæli), sem eru ísóensím í frymisneti í lifur. Aðalumbrotsefnið sem berst um blóðbraut myndast við N-desmetýleringu síldenafíls. Þetta umbrotsefni er álíka fosfodíesterasa sértækt og síldenafíl og verkun þess *in vitro* gagnvart PDE5 er um 50% af verkun síldenafíls. Blóðþéttni þessa umbrotsefnis er um 40% af þeirri þéttni sem sést af síldenafíli. N-desmetýl umbrotsefnið umbrotnar enn frekar og er helmingunartími þess þá um 4 klst.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun síldenafíls er 41 l/klst. og helmingunartíminn er 3-5 klst. Eftir inntöku síldenafíls eða gjöf þess í æð skilst það út sem umbrotsefni, einkum í hægðum (um 80% af gefnum skammti eftir inntöku) og í minna mæli í þvagi (um 13% af gefnum skammti eftir inntöku).

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum (65 ára og eldri) kom í ljós að úthreinsun síldenafíls er hægari þannig að plasmabéttni síldenafíls og hins virka N-desmetýl umbrotsefnis var meira en 90% hærri en hjá yngri einstaklingum (18-45 ára). Vegna mismunandi plasmapróteinbindingar hjá mismunandi aldurshópum var hliðstæð aukning á þéttni óbundins síldenafíls í plasma um 40%.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun = 30-80 ml/mín.) breyttust lyfjahlvörf ekki eftir inntöku 50 mg skammts í eitt skipti. AUC og C_{max} N-desmetýl umbrotsefnisins voru að meðaltali allt að 126% og allt að 73% hærri hjá sjálfboðaliðum miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Vegna mikils breytileika á þátttakendum var þessi munur hins vegar ekki tölfræðilega marktækur. Hjá sjálfboðaliðum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun síldenafíls og leiddi til meðaltals aukningar á AUC og C_{max} um 100% og 88% miðað við sjálfboðaliða í sama aldurshópi og með eðlilega nýrnastarfsemi. Auk þessa jukust AUC og C_{max} -gildi N-desmetýl umbrotsefnisins marktækt, eða AUC um 200% og C_{max} um 79%.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með vægt- til meðalsvæsna skorpulifur (Child-Pugh A og B), minnkaði úthreinsun síldenafíls sem leiddi til aukningar á AUC (84%) og C_{max} (47%) samanborið við sjálfboðaliða í sama aldurshópi án skertrar lifrastarfsemi. Lyfjahlvörf síldenafíls hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

kalsíumhýdrógenfosfat (tvíhýdrat),
örkristallaður sellulósi,
magnesiumsterat.
vatnsfrí kísilkvoða
kroskarmellósanatríum,

Filmuhúð:

hýprómellósi,
títandíoíð (E171),
Makrógól 6000
Talkúm,
indigótín karmín ál-litarefni (E132).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnur

Sildenafil Medical Valley 50 mg filmuhúðaðar töflur í öskju með 1, 4, 8 eða 12 töflum.
Sildenafil Medical Valley 100 mg filmuhúðaðar töflur í öskju með 4, 8 eða 12 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
SE-236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/17/098/01-02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. desember 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. október 2023.