

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sildenafil Sandoz 50 mg, tabletid  
Sildenafil Sandoz 100 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Sildenafil Sandoz 50 mg tabletid*  
Üks tablett sisaldab 50 mg sildenafili (tsitraadina).

*Sildenafil Sandoz 100 mg tabletid*  
Üks tablett sisaldab 100 mg sildenafili (tsitraadina).

INN. *Sildenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett

*Sildenafil Sandoz 50 mg tabletid*  
Helesinised, ümmargused, kergelt täpilised tabletid, ristikujulise poolitusjoonega ühel küljel ja tähistusega "50" teisel küljel.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.  
Annustamises on esitatud andmed ainult ühe tableti või samaaegselt kahe neljandiku manustamise kohta.

*Sildenafil Sandoz 100 mg tabletid*  
Helesinised, ümmargused, kergelt täpilised tabletid, ristikujulise poolitusjoonega mõlemal küljel ja tähistusega "100" ühel küljel.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Ereksioonihäirete all mõistetakse võimetust saavutada või säilitada piisavat suguti kõvastumist seksuaalvahekorra rahuldavaks läbiviimiseks.

Sildenafili efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*Kasutamine täiskasvanutel*

Soovitav annus on 50 mg vajaduse korral ligikaudu üks tund enne seksuaaltegevust. Sõltuvalt toimest ja talutavusest võib annust suurendada kuni 100 mg-ni või vähendada 25 mg-ni. Maksimalne soovitatav annus on 100 mg. Maksimalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Kui sildenafili võetakse koos toiduga, võib ravimi aktiivne toime saabuda hiljem kui tühja kõhu puhul (vt lõik 5.2).

### Erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge kuni keskmise neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens =30...80 ml/min) on annustamine sama kui on kirjeldatud peatükis "Kasutamine täiskasvanutel".

Kuna sildenafili kliirens on raske neerufunktsiooni häirega patsientidel vähenenud (kreatiniini kliirens < 30 ml/min), tuleb kaaluda 25 mg annuse kasutamist. Talutavusest ja efektiivsusest olenevalt võib annust vajadusel järk-järgult suurendada 50 mg kuni 100 mg-ni.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Et sildenafili kliirens on maksafunktsiooni häirega patsientidel (nt tsirroos) aeglustunud, tuleb kaaluda 25 mg annuse kasutamist. Talutavusest ja efektiivsusest olenevalt võib annust vajadusel järk-järgult suurendada 50 mg kuni 100 mg-ni.

#### *Lapsed*

Sildenafil ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele.

#### *Kasutamine koos teiste ravimitega*

Samaaegse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel tuleks kaaluda algannust 25 mg (vt lõik 4.5), välja arvatud ritonaviiri puhul, mida ei soovitata koos sildenafiliga kasutada (vt lõik 4.4).

Posturaalse hüpotensiooni tekkimise minimeerimiseks alfa-blokaatorravi saavatel patsientidel tuleb enne sildenafiliravi alustamist patsientide alfa-blokaatorravi stabiliseerida. Peale selle tuleks kaaluda sildenafili 25 mg algannuse kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### Manustamisviis

Suukaudne.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Seoses selle ravimi teadaoleva toimega lämmastikoksiid/ tsükliilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) rajale (vt lõik 5.1) tuvastati, et sildenafili võimendab nitraatide hüpotensiivset mõju ning seetõttu on vastunäidustatud selle manustamine patsientidele, kes kasutavad lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit) või mistahes vormis nitraate.

Erektsioonihäirete ravi, sealhulgas sildenafili, ei tohi kasutada meestel, kellele seksuaalne aktiivsus ei ole soovitatav (näiteks raskete kardiovaskulaarsete häirete, nagu ebastabiilse stenokardia või raske südamepuudulikkuse puhul).

Sildenafil on vastunäidustatud patsientidel, kellel on nägemiskaotus ühes silmas tingituna mitte-arteriitisest anteriorsest isheemilisest optilisest neuropatiast (*non-arteritic anterior ischaemic*

*optic neuropathy*, NAION), sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva PDE5 inhibiitori kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafilii ohutust ei ole uuritud järgnevatel patsiendigruppidel ja seetõttu on sildenafilii neile vastunäidustatud: raske maksakahjustus, hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg), hiljutine insult või südameinfarkt anamneesis ja teadaolevad pärilikud degeneratiivsed reetina häired, nagu *retinitis pigmentosa* (väikesel rühmal selle haigusega patsientidel on geneetilisi retinaalsete fosfodiesterasaaside häireid).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Erektsioonihäirete diagnoosimiseks, selle võimalike põhjuste avastamiseks ning sobiva ravi määramiseks tuleb eelnevalt võtta põhjalik meditsiiniline anamnees ja teha kehaline läbivaatus.

##### Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Igasuguse ravi määramiseks erektsioonihäirete puhul peab arst ennekoike eelnevalt hindama patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, sest seksuaaltegevusega on seotud teatud kardiaalsete riskide. Sildenafiliiil on vasodilatoorne toime, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafilii määramist tuleb hoolikalt kaaluda, kas vasodilatoorne toime võiks teatud olemasolevate seisundite puhul mõjuda patsiendile kahjulikult, eriti kombinatsioonis seksuaalse aktiivsusega. Tõusnud tundlikkus vasodilatatsiooni suhtes kaasneb vasaku vatsakese väljavoolu obstruktsiooniga (nt aordi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia) või harvaesineva mitmete organsüsteemide atroofiaga (väljendub vererõhu raske autonoomse regulatsiooni kahjustusena).

Sildenafilii suurendab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses sildenafilii kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, sealhulgas müokardi infarktist, ebastabiilsest stenokardiast, kardiaalsest äkksurmast, ventrikulaarsest arütmias, tserebrovaskulaarsest hemorraagiast, transitoorsetest isheemiahoogudest, hüpertensioonist ja hüpotensioonist. Enamikel, kuid mitte kõikidel nendel patsientidel olid eelnevad kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Suur osa sündmustest tekkis seksuaalvahekorra ajal või vahetult selle järgselt, üksikutel juhtudel teatati sündmuse tekkest pärast sildenafilii manustamist ilma seksuaalse aktiivsusest. Ei ole võimalik kindlaks määrata, kas need sündmused on otseselt seotud nende või teiste faktoritega.

##### Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud toimeainete, sealhulgas ka sildenafilii, kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või patsientide puhul, kellel on haigusi, mis võivad tekitada soodumust priapismile (nt sirprakuline aneemia, multiipelne müeloom või leukeemia).

##### Samaaegne kasutamine koos teiste erektsioonihäirete ravimitega

Sildenafilii ohutust ja efektiivsust teiste erektsioonihäirete ravimite kombinatsioonidega ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombinatsioonid soovitatavad.

##### Toime nägemisele

Sildenafilii ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt teatatud nägemishäirete juhtudest (vt lõik 4.8). Spontaanselt ja vaatlusuringutest on sildenafilii ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses teatatud harvaesineva mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et äkki tekkiva nägemishäire korral tuleb lõpetada sildenafilii võtmine ja pidada otsekohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

##### Samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga

Sildenafilii ja ritonaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

#### Samaaegne kasutamine koos alfa-blokaatoritega

Ettevaatus on vajalik sildenafilii koosmanustamisel alfa-blokaatoriga, sest koosmanustamine võib eelsoodumusega patsientidel viia sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5). See tekib kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafilii manustamist. Posturaalse hüpotensiooni tekkeriski vähendamiseks peaksid alfa-blokaatorravi saavad patsiendid olema enne sildenafilii kasutamist hemodünaamiliselt stabiilsed. Kaaluda tuleb sildenafilii 25 mg algannuse kasutamist (vt lõik 4.2). Lisaks peaksid arstid nõustama patsiente, kuidas toimida posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimisel.

#### Mõju veritsusele

*In vitro* uuringud inimese trombotsüütidega näitavad, et sildenafilil võimendab naatriumnitroprussidi antiagregatoorset toimet. Sildenafilii manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidel andmed puuduvad. Seetõttu tuleb sildenafilii neile patsientidele manustada ainult pärast hoolikat kasu-riski suhte hindamist.

#### Naised

Sildenafilil ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Teiste ravimite toimed sildenafiliile

##### *In vitro uuringud*

Sildenafilii metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (kaasnev rada). Seetõttu võivad mainitud isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilii kliirensit.

##### *In vivo uuringud*

Kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs viitas sildenafilii kliirensi alanemisele, kui ravimit manustati koos CYP3A4 inhibiitoritega (nagu ketokonasool, erütromütsiin, tsimetidiin). Kuigi patsientidel ei täheldatud kõrvaltoimete sagenemist sildenafilii kooskasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega, tuleb kaaluda 25 mg algannuse kasutamist.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (äärmiselt tugev P450 inhibiitor) tasakaalutingimustes (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel sildenafiliiga (100 mg ühekordne annus) suurenes sildenafilii C<sub>max</sub> 300% (4-korda) ja plasma AUC 1000% (11-korda). 24 tunni pärast oli sildenafilii plasmakontsentratsioon endiselt ligikaudu 200 ng/ml, võrreldes ligikaudu 5 ng/ml sildenafilii manustamisel monoterapiaga. See on kooskõlas ritonaviiri väljendunud toimega mitmete P450 substraatide suhtes. Sildenafilil ei mõjutanud ritonaviiri farmakokineetikat. Põhinedes nendel farmakokineetilistel tulemustel ei ole sildenafilii koosmanustamine ritonaviiriga soovitatav (vt lõik 4.4) ja kõikidel juhtudel ei tohi sildenafilii maksimaalne annus mingil juhul ületada 25 mg 48 tunni jooksul.

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) tasakaalutingimustes (1200 mg kolm korda ööpäevas) koosmanustamisel sildenafiliiga (100 mg ühekordne annus) suurenes sildenafilii C<sub>max</sub> 140% ja sildenafilii AUC 210%. Sildenafilil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat (vt lõik 4.2). Tugevamate CYP3A4 inhibiitorite, nagu ketokonasool ja itrakonasool, puhul on oodatav toimete tugevnemine.

Sildenafilii 100 mg ühekordse annuse koosmanustamisel erütromütsiiniga (spetsiifiline CYP3A4 inhibiitor) tasakaalutingimustes (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul) suurenes sildenafilii süsteemne ekspositsioon (AUC) 182%. Normaalsetel tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud asitromütsiinil (500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul) olevat toimeid sildenafilii või selle peamiste tsirkuleerivate metaboliitide AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, eliminatsioonikiiruse konstandi või poolväärtusaja osas. Tsimetidiin (800 mg), tsütokroom P450 inhibiitor ja mittespetsiifiline CYP3A4 inhibiitor, põhjustas

koosmanustamisel sildenafiliga (50 mg) 56% sildenafili plasmakontsentratsiooni tõusu tervetel vabatahtlikel.

Greibimahl on nõrk sooleseina CYP3A4 metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada mõõdukat sildenafili plasmataseme tõusu.

Antatsiidide (magneesiumhüdroksiid/alumiiniumhüdroksiid) ühekordsed annused ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Kuigi spetsiifilisi koostoimeid puudutavatesse uuringutesse ei olnud kaasatud kõiki ravimeid, näitas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, et sildenafili farmakokineetikale ei ilmnenud spetsiifilist mõju koosmanustamisel CYP2C9 inhibiitorite (nagu tolbutamiid, varfariin, fenütoiin), CYP2D6-inhibiitorite (nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid), tiasiidide ja sarnaste diureetikumide, lingu- ja kaaliumsäätvate diureetikumide, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, kaltsiumikanali blokaatorite, beeta-adrenoblokaatorite või CYP450 metabolismi indutseerijatega (nagu rifampitsiin, barbituraadid).

Nikorandiil on kaaliumkanali aktivaatori ja nitraadi hübriid. Nitraadi komponendi tõttu võivad sildenafiliga koos manustamisel tekkida tõsised kõrvaltoimed.

#### Sildenafili toime teistele ravimitele

##### *In vitro uuringud*

Sildenafil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor (IC<sub>50</sub> >150 mikrom). Arvestades, et sildenafili maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas on soovitatavate annuste järgselt ligikaudu 1 mikrom, on ebatõenäoline, et sildenafil muudaks nende isoenüümide substraatide kliirensit.

Puuduvad andmed sildenafili koostoimete kohta mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitoritega, nagu teofülliin või dipüridamool.

##### *In vivo uuringud*

Kooskõlas sildenafili mõjuga nitrikoksiidi/cGMP rajale (vt lõik 5.1) võimendab sildenafil nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on vastunäidustatud sildenafili manustamine koos ükskõik millises vormis nitraatide või lämmastikoksiidi doonoritega (vt lõik 4.3).

Sildenafili samaaegne manustamine alfa-blokaatoreid kasutavatele patsientidele võib viia sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeni üksikutel tundlikel patsientidel. See tekib kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafili manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kolmes spetsiifilises ravimite koostoime uuringus manustati samaaegselt alfa-blokaator doksasosiini (4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (25 mg, 50 mg või 100 mg) healoomulise prostata hüperplaasiaga patsientidele (HPH), kes olid stabiilsel doksasosiin-ravil. Uuringupopulatsioonides vähenes selili asendis mõõdetud vererõhk keskmiselt vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg, püstiasendis mõõdetud vererõhk vähenes täiendavalt keskmiselt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Sildenafili ja doksasosiini samaaegsel manustamisel stabiilsel doksasosiin-ravil olevatele patsientidele teatati harvadel juhtudel sümptomaatilise posturaalse hüpotensiooni tekkest. Teatati pearingluse ja peapöörituse, kuid mitte süngoobi tekkest.

Sildenafil (50 mg) koosmanustamisel koos tolbutamiidiga (250 mg) või varfariiniga (40 mg), mis mõlemad metaboliseeruvad CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärset koostoimet.

Sildenafil (50 mg) ei pikendanud atsetüülsalitsüülhappes (150 mg) põhjustatud veritsusaja tõusu.

Sildenafil (50 mg) ei võimendanud tervetel meestel alkoholi hüpotensiivset toimet maksimaalsel vere alkoholi tasemel 80 mg/dl.

Kokkuvõttes järgnevate antihüpertensiivsete ravimiklasside: diureetikumid, beeta blokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, antihüpertensiivsed ravimid (vasodilataatorid ja tsentraalselt toimivad), adrenergilised neuronblokaatorid, kaltsiumkanali blokaatorid ja alfa-adrenoretseptori blokaatorid, koosmanustamisel sildenafiliiga ei esinenud kõrvaltoimete profiili suhtes erinevusi võrreldes platseeboga. Spetsiifiliste koostoimete kliinilises uuringus, kus sildenafili (100 mg) koosmanustati hüpertensiivsetele patsientidele amlodipiiniga, esines täiendav süstoolse vererõhu langus 8 mmHg mõõdetuna selili asendis. Vastav täiendav langus diastoolse vererõhu osas oli 7 mmHg, mõõdetuna selili asendis. Need vererõhu languse väärtused olid samas suurusjärgus näitajatele, mis saadi tervetel meestel, kellele manustati ainult sildenafili (vt lõik 5.1).

Sildenafil (100 mg) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitorite sakvinaaviiri ja ritonaviiri (mõlemad on CYP3A4 substraadid) tasakaalufaasi farmakokineetilisi omadusi.

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

Sildenafil ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedatega ega imetavate naistega ei ole tehtud.

Reproduktsooniuringutes rottide ja küülikutega ei täheldatud sildenafili suukaudse manustamise järgselt mingeid olulisi kahjulikke toimeid.

Sildenafili ühekordsete 100 mg suukaudsete annuste manustamine tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud spermatoosidide liikuvust ega morfoloogiat (vt lõik 5.1).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Seoses kliinilistes uuringutes sildenafiliiga täheldatud peeringluse ja nägemise muutuste tekkega peaksid patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist olema teadlikud võimalikest reaktsioonidest sildenafiliile.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Sildenafili ohutusprofiil põhineb 8691 ravitud patsiendil, kellele manustati ravimit vastavalt soovitatavatele annustele 67 platseebokontrollitud kliinilises uuringus. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafiliiga ravitud patsientide seas olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, nägemishäired, ninakinnisus, peeringlus ja värvide nägemise häired.

Turuletulekujärgselt on teateid kõrvaltoimetest kogutud >9 aastase perioodi jooksul. Kuna kõikidest kõrvaltoimetest ei teatata müügiloa hoidjale ja neid ei lisata ohutuse andmebaasidesse, ei ole nende reaktsioonide esinemissagedus usaldusväärset kindlaksmääratav.

##### Kõrvaltoimete loetelu

Allolevas tabelis on ära toodud kõik meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida tekkis kliinilistes uuringutes platseeboga võrreldes sagedamini. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide järgi, kasutades järgnevaid esinemissagedusi (väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ )).

Lisaks on turuletulekujärgselt teatatud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed lisatud teadmata sagedusega.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1: Meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest teatati kontrollitud kliinilistes uuringutes platseeboga võrreldes sagedamini ja meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, millest teatati turuletulekujärgse perioodi ajal.**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Unisus, hüpesteesia
Harv	Tserebrovaskulaarsed sündmused, süngoop
Teadmata	Transitoorne isheemiahoog, krambid, korduvad krambid
<u>Silma kahjustused</u>	
Sage	Nägemishäired, värvide nägemise häired
Aeg-ajalt	Konjunktivaalsed häired, silma kahjustused, pisaravoolu häired, muud silma kahjustused
Teadmata	Mittearteriitiline anteriorne isheemiline optiline neuropaatia (NAION), retinaalne vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt
<u>Kõrva ja labürindi kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Vertiigo, tinnitus
Harv	Kurtus*
<u>Südame häired</u>	
<u>Aeg-ajalt</u>	Palpitatsioonid, tahhükardia
<u>Harv</u>	Müokardi infarkt, kodade virvendus
<u>Teadmata</u>	Ventrikulaarne arütmia, ebastabiilne stenokardia, kardiaalne äkksurm
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Sage	Nahaõhetus
Harv	Hüpertensioon, hüpotensioon
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
Sage	Ninakinnisus
Harv	Ninaverejooks
<u>Seedetrakti häired</u>	
Sage	Düspepsia
Aeg-ajalt	Oksendamine, iiveldus suukuivus
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Nahalööve
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>	
Aeg-ajalt	Müalgia
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Aeg-ajalt	Hematuuria
<u>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</u>	
Aeg-ajalt	Hematospermia, peenise veritsus
Teadmata	Priapism, pikenenud erektsioon

<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>	
Aeg-ajalt	Rindkere valu, väsimus
<u>Uuringud</u>	
Aeg-ajalt	Südame löögisageduse tõus

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Vabatahtlikel tehtud uuringutes olid kuni 800 mg ühekordsete annuste puhul kõrvaltoimed sarnased väiksemate annuste korral täheldatutega, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste olid suuremad. 200 mg annused ei suurendanud tõhusust, kuid kõrvaltoimed (peavalu, nahaõhetus, pearinglus, düspepsia, ninakinnisus, nägemishäired) sagesid.

Üleannustamise korral tuleb rakendada sümptomaatilisi toetavaid ravimeetmeid vastavalt vajadusele. Renaalne dialüüs ilmselt ei kiirenda kliirensit, sest sildenafili seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei eritu uriiniga.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained.  
ATC-kood: G04BE03

#### Toimemehhanism

Sildenafil on peroraalne ravim erektsioonihäirete raviks. Loomulikul viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga, taastab sildenafili häirunud erektsioonivõime, suurendades vere juurdevoolu sugutisse.

Suguti erektsiooni esilekutsuvasse füsioloogilisse mehhanismi kuulub lämmastikoksiidi (NO) vabastamine kavernooskehase seksuaalse erutuse ajal. Seejärel aktiveerib lämmastikoksiid ensüüm guanülaattsüklaasi, mis põhjustab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) taseme tõusu, tekitades kavernooskeha silelihaste sujuva lõdvestuse ja võimaldades vere sissevoolu.

Sildenafil inhibeerib võimsalt ja selektiivselt cGMP-spetsiifilist 5. tüüpi fosfodiesteriini (PDE5) kavernooskehas, kus PDE5 põhjustab cGMP lagunemise. Sildenafilil on erektsiooni tekitamisel perifeerne toimepunkt. Sildenafilil ei ole otseselt lõõgastavat toimet isoleeritud inimese kavernooskehale, kuid ta võimendab tugevasti NO lõõgastavat toimet selles silelihaskoes. Kui NO/cGMP rada on aktiveeritud, nagu see toimub seksuaalse erutuse korral, põhjustab PDE5 pärssimine sildenafili poolt cGMP taseme tõusu kavernooskehas. Seetõttu on sildenafili farmakoloogiliselt kasuliku toime avaldamiseks vajalik seksuaalne stimulatsioon.

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et sildenafil on selektiivne PDE5 suhtes, mis osaleb erektsiooniprotsessis. Selle toime PDE5 suhtes on oluliselt tugevam kui teiste teadaolevate fosfodiesteriini suhtes. See on 10 korda vähem selektiivne PDE6 suhtes, mis osaleb valgusjuhtivuse rajas silma võrkkestas. Maksimaalsetes soovitatud annustes on see 80 korda vähem selektiivne PDE1 suhtes ja üle 700-korra vähem selektiivne PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Eriti on sildenafilil üle 4000 korra suurem selektiivsus PDE5 suhtes



võrrelduna PDE3 (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteri isovorm, mis kuulub südamelihase kokkutõmbumise kontrollmehhanismi koosseisu).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sildenafili annustamise järgse erektsiooni tekke ajagraafiku määramiseks vastusena seksuaalsele stimulatsioonile on läbi viidud kaks kliinilist uuringut. Peenise plestüsmograafia (RigiScan) uuringus tühja kõhuga patsientidel oli keskmine aeg 60%-se suguti rigiidsusega (piisav seksuaalvahekorra) erektsiooni saavutamiseks sildenafiliga 25 minutit (vahemikus 12...37 minutit). Teises RigiScan uuringus oli vastusena seksuaalsele stimulatsioonile sildenafili võimeline soodustama erektsiooni teket veel 4...5 tundi pärast annustamist.

Sildenafil põhjustab kergelt ja mööduvat vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei kandu üle kliiniliseks toimeks. Süstoolse vererõhu keskmine maksimaalne alanemine seliliasendis 100 mg peroraalse annuse järgselt oli 8,4 mmHg. Diastoolse vererõhu vastav alanemine seliliasendis oli 5,5 mmHg. Taolised vererõhu alanemised on kooskõlas sildenafili vasodilatoorse toimega, tõenäoliselt cGMP taseme tõusu tõttu vaskulaarsetes silelihastes. Sildenafili ühekordsed peroraalsed kuni 100 mg-sed annused tervetele meestele ei avaldanud kliiniliselt olulisi kõrvalnähte EKG-s.

Sildenafil ühekordse 100 mg suukaudse annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske koronaararteri haigusega patsiendil (> 70% stenoos vähemalt ühes koronaararteris) vähenesid keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk rahuolekus algväärtustega võrreldes vastavalt 7% ja 6%. Keskmine pulmonaalne süstoolne vererõhk vähenes 9%. Sildenafilil ei olnud toimet südame väljutusfraktsioonile ja see ei kahjustanud verevoolu läbi ahenenud koronaararterite.

Topeltpimedas, platseebokontrollitud füüsilise koormuse stress-uuringus 144 erektsioonihäire ja kroonilise stabiilse stenokardiaga patsientidel, kes kasutasid regulaarselt stenokardiavastaseid ravimeid (välja arvatud nitraadid), ei leitud sildenafilil stenokardia tekkimise aja osas kliiniliselt olulisi erinevusi võrreldes platseeboga.

Mõnedel katsealustel ilmnes kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste eristamisvõimes (sinine/roheline) Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis üks tund pärast 100 mg annust; 2 tunni pärast taolist toimet ei ilmnud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse postuleeritud mehhanism on seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub reetina valgustjuhtivasse kaskaadi. Sildenafil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises platseebokontrollitud uuringus dokumenteeritud varase ealise makulaarse degeneratsiooniga patsientidel (n=9), ei põhjustanud sildenafil (ühhekordne 100 mg annus) olulisi muutusi teostatud nägemistestides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvide eristamise simuleeritud liiklustest, Humprey perimeetria ja valgusstress).

Sildenafil 100 mg suukaudsel manustamisel tervetele vabatahtlikele meestele ei ilmnud mõju sperma liikumisvõimele või morfoloogiale (vt lõik 4.6).

#### Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati sildenafili rohkem kui 8000 patsiendile vanuses 19...87 aastat. Esindatud olid järgnevad patsientide grupid: eakad (19,9%), hüpertensiooniga (30,9%), diabeediga (20,3%), südame isheemiatõvega (5,8%), hüperlipideemiaga (19,8%), seljaajukahjustusega (0,6%), depressiooniga (5,2%), transuretraalse prostata resektsiooniga (3,7%), radikaalse prostatektoomiaga (3,3%) patsiendid. Kliinilistes uuringutes ei olnud küllaldaselt esindatud või neid ei lülitatud üldse uuringutesse järgnevaid patsientide gruppe: vaagna piirkonna operatsioonidega patsiendid, kiiritusravi järgsed patsiendid, raske neeru- või maksakahjustusega patsiendid ja mõnede kardiovaskulaarsete seisunditega patsiendid (vt lõik 4.3).

Fikseeritud annustega uuringutes oli patsientide osakaal, kelle teatel ravikuur parandas nende erektsiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25% platseebokatsetes. Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli sildenafilist tingitud ravi katkestamise osakaal madal ja

sarnane platseeboga. Kõikide kliiniliste uuringute kokkuvõttes teatati sildenafili manustamisel tekkinud paranemisest järgnevalt: psühhogeenne erektsioonihäire (84%), segatüüpi erektsioonihäire (77%), orgaaniline erektsioonihäire (68%), eakad (67%), diabeet (59%), südame isheemiatõbi (69%), hüpertensioon (68%), TURP (61%), radikaalne prostatektoomia (43%), seljaajukahjustus (83%), depressioon (75%). Sildenafili ohutus ja efektiivsus säilis ka pikaajaliste uuringute käigus.

### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama sildenafiliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravi korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Sildenafil imendub kiiresti. Suukaudsel manustamisel saabus maksimaalne kontsentratsioon plasmas tühja kõhuga võtmisel 30...120 minutiga (keskmiselt 60 minutiga). Keskmine absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on 41% (vahemikus 25...63%). Pärast suukaudset manustamist üle soovitatava (25...100 mg) annuse on sildenafili AUC ja  $C_{max}$  tõus proportsionaalne annusega.

Kui sildenafili võetakse koos toiduga, väheneb imendumiskiirus, kusjuures  $T_{max}$  hilineb keskmiselt 60 minutit ja keskmine  $C_{max}$  väheneb 29%.

### Jaotumine

Sildenafili keskmine jaotusruumala tasakaaluolekus ( $V_d$ ) on 105 L, mis näitab jaotumist kudedesse. Pärast ühekordset 100 mg suukaudset annust on sildenafili keskmine maksimaalne totaalne plasma kontsentratsioon ligikaudu 440 ng/ml (CV 40%). Kuna sildenafil (ja selle peamine tsirkuleeriv N-desmetüül metaboliit) seonduvad ligikaudu 96% plasmavalkudega, on keskmine maksimaalne vaba sildenafili plasmakontsentratsioon 18 ng/ml (38 nM). Valkudega seonduvus ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Sildenafil (100 mg ühekordse annusena) saanud tervetel vabatahtlikel leidis 90 minutit pärast manustamist ejakulaadis vähem kui 0,0002% (keskmiselt 188 ng) manustatud annusest.

### Biotransformatsioon

Sildenafili metaboliseerivad peamiselt maksa mikrosomaalsed isoensüümid CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (kaasnev rada). Peamine ringlev metaboliit tekib sildenafili N-demethylatsioonil. Sellel metaboliidil on sildenafiliga sarnane fosfodiesterasaaside selektiivsuse profiil ning selle toime PDE5-le *in vitro* on lähteravimiga võrreldes ligikaudu 50%. Selle metaboliidi kontsentratsioon plasmas on ligikaudu 40% sildenafili puhul täheldatust. Metaboliit N-desmetüül metaboliseerub ka ise terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi.

### Eritumine

Sildenafili kogukliirens on 41 l/t, mis annab terminaalses faasis poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii peroraalse kui intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafil metaboliitidena peamiselt väljaheites (ligikaudu 80% suu kaudu manustatud annusest) ning vähemal määral uriinis (ligikaudu 13% suu kaudu manustatud annusest).

### Farmakokineetika erinevates patsientide gruppides

#### Eakad

Tervetel eakatel vabatahtlikel (65 aastased või vanemad) vähenes sildenafili kliirens, mille tulemuseks oli sildenafili ja tema aktiivse metaboliidi N-desmetüüli ligikaudu 90% kõrgemad kontsentratsioonid plasmas võrreldes vabatahtlike noorte meestega (18...45 aastased). Seoses ealiste erinevustega plasmavalkude seonduvuses oli vastav vaba sildenafili kontsentratsiooni tõus plasmas ligikaudu 40%.

### *Neerupuudulikkus*

Kerge kuni mõõduka (kreatiniini kliirens = 30...80 ml/min) neerukahjustusega vabatahtlikel sildenafili ühekordse peroraalse annuse (50 mg) farmakokineetika ei muutunud. Metaboliit N-desmetüüli keskmised AUC ja  $C_{max}$  tõusud olid võrreldes samaealiste neerukahjustuseta patsientidega vastavalt 126% ja 73%. Kõrge subjektiivse variaabelsuse tõttu ei olnud need erinevused statsililiselt olulised. Raskekujulise neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) vabatahtlikel sildenafili kliirens vähenes, mille tulemuseks oli AUC ja  $C_{max}$  tõus vastavalt 100% ja 88%, võrreldes samaealiste neerukahjustuseta vabatahtlikega. Lisaks olid märkimisväärsed tõusud metaboliit N-desmetüül metaboliidi AUC ja  $C_{max}$  väärtustes (vastavalt 79% ja 200%).

### *Maksapuudulikkus*

Vabatahtlikel kerge kuni keskmise maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh A ja B) sildenafili kliirens vähenes, mille tulemusel tõusis AUC 84% ja  $C_{max}$  47%, võrreldes samaealiste maksakahjustuseta vabatahtlikega. Raske maksakahjustusega patsientidel sildenafili farmakokineetika uuringud puuduvad.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ning arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kopovidoon  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat  
Naatriumsahhariin  
Indigokarmiin (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Aclar/alumiinium blister

#### Pakendi suurus

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 või 28 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Sildenafil Sandoz 50 mg: 654009  
Sildenafil Sandoz 100 mg: 653909

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Raviametis kinnitatud septembris 2014**