

## 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 pimestrukiga „50” teisel küljel.  
Tableti saab jagada neljaks võrdseks annuseks.  
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 pimestrukiga „100” ühel küljel.  
Tableti saab jagada neljaks võrdseks annuseks.

### 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*

Soovitatav 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. Maksimaalne soovitatav annus on 100 mg. Maksimaalne 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).

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Eakatel patsientidel (65-aastased ja vanemad) ei ole annuse kohandamine vajalik.

##### *Neerukahjustus*

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.

##### *Maksakahjustus*

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 sildenafili 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.

PDE5 inhibiitorite, sealhulgas sildenafili kasutamine koos guanülaadi tsüklaasi stimulaatoritega, nagu riotsiguat, on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete ravimeid, sealhulgas sildenafili, ei tohi kasutada meestel, kellele seksuaalne aktiivsus ei ole soovitatav (näiteks raskete kardiovaskulaarsete häiretega, nagu ebastabiilse stenokardia või raske südamepuudulikkusega patsientidel).

Sildenafil on vastunäidustatud patsientidel, kellel on nägemiskaotus ühes silmas tingituna mittearteriitilisest anterioorsest isheemilisest optilisest neuropaatiast (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva PDE5 inhibiitori kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafilit ohutust ei ole uuritud järgnevatel patsiendigruppidel ja seetõttu on sildenafil 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 enneõike eelnevalt hindama patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, sest seksuaaltegevusega on seotud teatud kardiaalsete riskide. Sildenafilil on vasodilatoorne toime, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafili 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).

Sildenafil suurendab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses sildenafili 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 sildenafili manustamist ilma seksuaalse aktiivsusega. Ei ole võimalik kindlaks määrata, kas need sündmused on otseselt seotud nende või teiste faktoritega.

##### Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud toimeainete, sealhulgas ka sildenafili, 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).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kui tekib erektsioon, mis kestab üle 4 tunni, peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi ei ravita kohe, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine.

##### Samaaegne kasutamine koos PDE-5 inhibiitoritega või teiste erektsioonihäirete ravimitega

Sildenafilit ohutust ja efektiivsust koos teiste PDE-5 inhibiitorite, sildenafili sisaldavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravimite või erektsioonihäirete ravimite kombinatsioonidega ei ole uuritud. Seetõttu ei ole nende kombinatsioonid soovitatavad.

##### Toime nägemisele

Sildenafilfiili ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt teatatud nägemishäirete juhtudest (vt lõik 4.8). Spontaanselt ja vaatlusuringutest on sildenafilfiili 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 sildenafilfiili võtmine ja pidada otsekohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

#### Samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga

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

#### Samaaegne kasutamine koos alfa-blokaatoritega

Ettevaatus on vajalik sildenafilfiili koosmanustamisel alfa-blokaatoriga, sest koosmanustamine võib eelsoodumusega patsientidel viia sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 4.5). See tekib kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafilfiili manustamist. Posturaalse hüpotensiooni tekkeriski vähendamiseks peaksid alfa-blokaatorravi saavad patsiendid olema enne sildenafilfiili kasutamist hemodünaamiliselt stabiilsed. Kaaluda tuleb sildenafilfiili 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 sildenafilfiil võimendab naatriumnitroprussiidi antiagregatoorset toimet. Sildenafilfiili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidel andmed puuduvad. Seetõttu tuleb sildenafilfiili neile patsientidele manustada ainult pärast hoolikat kasu-riski suhte hindamist.

#### Naised

Sildenafilfiil ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

#### Sildenafil Sandoz sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

#### Teiste ravimite toimed sildenafilfiilile

##### *In vitro uuringud*

Sildenafilfiili metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (kaasnev rada). Seetõttu võivad mainitud isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafilfiili kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad võivad suurendada sildenafilfiili kliirensit.

##### *In vivo uuringud*

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

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (äärmiselt tugev P450 inhibiitor) tasakaalutingimustes (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel sildenafilfiiliga (100 mg ühekordne annus) suurenes sildenafilfiili C<sub>max</sub> 300% (4-korda) ja plasma AUC 1000% (11-korda). 24 tunni pärast oli sildenafilfiili plasmakontsentratsioon endisel ligikaudu 200 ng/ml, võrreldes ligikaudu 5 ng/ml sildenafilfiili manustamisel monoterapiaga. See on kooskõlas ritonaviiri väljendunud toimega mitmete P450 substraatide suhtes. Sildenafilfiil ei mõjutanud ritonaviiri farmakokineetikat. Põhinedes nendel farmakokineetilistel tulemustel ei ole sildenafilfiili koosmanustamine ritonaviiriga soovitatav (vt lõik 4.4) ja kõikidel juhtudel ei tohi sildenafilfiili 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 sildenafili  $C_{max}$  140% ja sildenafili AUC 210%. Sildenafil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat (vt lõik 4.2). Tugevamate CYP3A4 inhibiitorite, nagu ketokonasool ja itrakonasool, puhul on oodatav toimete tugevnemine.

Sildenafil 100 mg ühekordse annuse koosmanustamisel erütromütsiiniga (mõõduka toimega CYP3A4 inhibiitor) tasakaalutingimustes (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul) suurenes sildenafili süsteemne ekspositsioon (AUC) 182%. Normaalsetel tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud asitromütsiinil (500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul) olevat toimeid sildenafili või selle peamiste tsirkuleerivate metaboliitide AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , eliminatsioonikiiruse konstandi või poolväärtusaja osas. Tsimetidiin (800 mg), tsütokroom P450 inhibiitor ja mittespetsiifiline CYP3A4 inhibiitor, põhjustas koosmanustamisel sildenafiliiga (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 ilmnunud 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). Tervetel meessoost vabatahtlikel läbi viidud uuringus endoteeliini antagonisti–bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja tõenäoliselt ka CYP2C19 indutseerija) (125 mg kaks korda ööpäevas) ja sildenafili (80 mg kolm korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel tasakaalutingimistes vähenes sildenafili AUC 62,6% ja  $C_{max}$  55,4%. Seetõttu on eeldatav, et tugevate CYP3A4 indutseerijate (nagu rifampitsiini) samaaegne manustamine põhjustab suuremat langust sildenafili plasmakontsentratsioonides.

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

### Sildenafil toime teistele ravimitele

#### *In vitro uuringud*

Sildenafil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ( $IC_{50} >150$  mikroM). Arvestades, et sildenafili maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas on soovitatavate annuste järgselt ligikaudu 1 mikroM, on ebatõenäoline, et sildenafil muudaks nende isoensüümide 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).

#### *Riotsiguaat*

Prekliinilistes uuringutes ilmnes PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga aditiivne süsteemne vererõhku langetav toime. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat tugevdab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil ei leitud tõendeid selle kombinatsiooni soodsate kliiniliste toimete kohta. Riotsiguaadi kasutamine koos PDE5 inhibiitoritega, sealhulgas sildenafiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafilii samaaegne manustamine alfa-blokaatoreid kasutavatele patsientidele võib viia sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeni üksikutel tundlikel patsientidel. See tekib kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafilii manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kolmes spetsiifilises ravimite koostoime uuringus manustati samaaegselt alfa-blokaator doksasosiini (4 mg ja 8 mg) ja sildenafilii (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. Sildenafilii ja doksasosiini samaaegsel manustamisel stabiilsel doksasosiin-ravil olevatele patsientidele teatati harvadel juhtudel sümptomaatilise posturaalse hüpotensiooni tekkest. Teatati pearingluse ja peapöörituse, kuid mitte süngoobi tekkest.

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

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

Sildenafilii (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 sildenafilii (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 sildenafilii (vt lõik 5.1).

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

Tervetel meessoost vabatahtlikel põhjustas sildenafilii manustamisele tasakaalutingimustes (80 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 49,8% ja  $C_{max}$  42% võrra.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Sildenafilii ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedate ja imetavate naistega ei ole tehtud.

Reproduktiooniauringutes rottide ja küülikutega ei täheldatud sildenafilii suukaudse manustamise järgselt mingeid olulisi kahjulikke toimeid.

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sildenafilil võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Sildenafilil ohutusprofiil põhineb 9570-l ravitud patsiendil, kellele manustati ravimit vastavalt soovitatavatele annustele 74-s topeltperioodil platseebokontrollitud kliinilises uuringus. Kõige sagedamad kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafiliga ravitud patsientide seas olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, ninakinnisus, peeringlus, iiveldus, kuumahood, nägemishäired, tsüanopsia ja ähmane nägemine.

Turuletulekujärgselt on teateid kõrvaltoimetest kogutud > 10 aastase perioodi jooksul. Kuna kõikidest kõrvaltoimetest ei teatata müügiloa hoidjale ja neid ei lisata ohutuse andmebaasidesse, ei ole nende reaktsioonide esinemissagedus usaldusväärselt kindlaksmääratav.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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 ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )).

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	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ )	Harv ( $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$ )
Infektsioonid ja infestatsioonid			Riniit	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peeringlus	Unisus, hüpesteesia	Tserebrovaskulaarsed juhud, transitoorne isheemiline atakk, krambid,* korduvad krambid,* minestamine

Silma kahjustused		Värvinägemise häired**, nägemishäired, ähmane nägemine	Pisaravoolu häired***, silmavalu, valguskartlikkus, fopsia, silma hüperemia, nägemise eredus, konjunktiviit	Mittearteriitiline nägemisnärvieesmise osa isheemiline neuropaatia (NAION), * võrkkesta vaskulaarne ummistus, võrkkesta verejooks, arteriosklerootiline retinopaatia, võrkkesta häired, glaukoom, nägemisvälja defektid, diploopia, nägemisteravuse halvenemine, müopia, astenopia, klaaskeha hõljumid, vikerkesta häired, müdriaas, halode nägemine, silma turse, silma paistetused, silma kahjustused, konjunktivi hüperemia, silmade ärritus, ebanormaalne tunne silmas, silmalau turse, skleera värvuse muutus
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo, tinnitus	Kurtus
Südame kahjustused			Tahhükardia, südamepekslemine	Kardiaalne äkksurm,* müokardi infarkt, ventrikulaarne arütmia,* kodade virvendus, ebastabiilne stenokardia
Vaskulaarsed häired		Nahaõhetus, kuumahood	Hüpertensioon, hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus	Ninaverejooks, nina kõrvalkoobaste kinnisus	Pigistustunne kurgus, ninaturse, ninakuivus
Seedetrakti häired		Iiveldus, düspepsia	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, valu ülakõhus, suukuivus	Suu hüpesteesia
Naha- ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS),* toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Müalgia, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			Verikusesus	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Peenise verejooks, priapism,* hematospermia, erektsiooni tugevnemine



Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu rinnas, väsimus, kuumatunne	Ärritus
Uuringud			Südamerütmi kiirenemine	

\*Teatatud ainult turuletulekujärgse järelevalve ajal

\*\*Värvinägemise häired: kloropsia, kromatopsia, tsüanopsia, erütropsia ja ksantopsia

\*\*\*Pisaravoolu häired: silmakuivus, pisaranäärme häired ja pisaravoolu suurenemine

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [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 sildenafil häirunud erektsioonivõime, suurendades vere juurdevoolu sugutisse.

Suguti erektsiooni esilekutsuvasse füsioloogilisse mehhanismi kuulub lämmastikoksiidi (NO) vabastamine kavernooskehasse 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 fosfodiesteri (PDE5) kavernooskehas, kus PDE5 põhjustab cGMP lagunemise. Sildenafilil on erektsiooni tekitamisel perifeerne toimepunkt. Sildenafilil ei ole otsest 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 fosfodiesterasaaside 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 fosfodiesterasaasi isovorm, mis kuulub südamelihase kokkutõmbumise kontrollimehhanismi koosseisu).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Sildenafilit 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 sildenafilil võimeline soodustama erektsiooni teket veel 4...5 tundi pärast annustamist.

Sildenafilil 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. Sildenafilit ühekordsed peroraalsed kuni 100 mg-sed annused tervetele meestele ei avaldanud kliiniliselt olulisi kõrvalnähte EKG-s.

Sildenafilit 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%. Sildenafilit 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. Sildenafilit ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises platseebokontrollitud uuringus dokumenteeritud varase ealise makulaarse degeneratsiooniga patsientidel (n=9), ei põhjustanud sildenafilit (ühekordne 100 mg annus) olulisi muutusi teostatud nägemistestides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvide eristamise simuleeritud liiklustest, Humprey perimeetria ja valgusstress).

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

#### Lisainfo kliinilistest uuringutest

Kliinilistes uuringutes manustati sildenafilit 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 reseksiooniga (3,7%), radikaalse prostatektoomiaga (3,3%) patsiendid. Kliinilistes uuringutes ei olnud küllaldaselt esindatud või neid ei lülitatud üldse uuringutesse järgnevaid patsiente

grupeeri: 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 teateil ravikuur parandas nende erektsiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25% platseebokatsetes.

Platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes oli sildenafiliist 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 Ravimiamet ei kohusta esitama sildenafili 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). Keskmise absoluutne biosaadavus suukaudsel manustamisel on 41% (vahemikus 25...63%). Pärast suukaudset manustamist üle soovitatava (25...100 mg) annuse on sildenafili AUC ja  $C_{max}$ -i 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 fosfodiesteriase 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 terminaalsete poolväärtusajaks ligikaudu 4 tundi.

### Eritumine

Sildenafili kogukliirens on 41 l/t, mis annab terminaalsete 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 kuni 126% ja kuni 73%. Kõrge subjektiivse variaabelsuse tõttu ei olnud need erinevused statsitiliselt 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 N-desmetüül metaboliidi AUC ja  $C_{max}$  väärtustes, vastavalt 200 % ja 79 %.

### *Maksapuudulikkus*

Vabatahtlikel kerge kuni keskmise maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh A ja B) sildenafili kliirens vähenes, mille tulemusel suurenes 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 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Aclar/alumiinium blister või PVC/PVDC/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**

Aprill 2020