

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLVION, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg sildenafili (sildenafiltsitraadina).

INN. Sildenafilum

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 3,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valget värvi, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, paksusega 3,8 mm, pikkusega 12,8 mm ja laiusena 7,4 mm, ühelt poolt sile ja teisel poolel on sisse pressitud märgis "50".

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

Täiskasvanud

Soovitav annus on 50 mg, mis võetakse vastavalt vajadusele ligikaudu üks tund enne seksuaalvahekorda.

Sõltuvalt toimest ja talutavusest võib annust suurendada kuni 100 mg-ni või vähendada 25 mg-ni.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 100 mg ja maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Kui Olvion'i võetakse koos toiduga, võib preparaadi toime algus võrreldes tühja kõhuga manustamisega hilineda (vt lõik 5.2).

Patsientide erigrupid

Eakad

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

Neerukahjustus

Annustamise soovitused, mis on toodud alalõigus „Täiskasvanud“, kehtivad kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidele (kreatiniini kliirens vahemikus 30...80 ml/min).

Kuna raske neerufunktsiooni häire (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) korral on sildenafili kliirens vähenenud, tuleb ravi alustada 25 mg-se annusega. Sõltuvalt toimest ja talutavusest võib annust vajadusel järk-järgult suurendada 50 mg kuni 100 mg-ni.

Maksakahjustus

Et maksafunktsiooni häirega patsientidel (näiteks maksatsirroosi korral) on sildenafili kliirens vähenenud, tuleb ravi alustada sildenafili 25 mg-se annusega. Sõltuvalt toimest ja talutavusest võib annust vajadusel järk-järgult suurendada 50 mg kuni 100 mg-ni.

Lapsed

Olvion'i kasutamine alla 18-aastastel isikutel ei ole näidustatud.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Välja arvatud ritonaviiri korral, mille kasutamine koos sildenafiliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), tuleks sildenafili samaaegsel kasutamisel CYP3A4 inhibiitoritega kaaluda algannust 25 mg (vt lõik 4.5).

Posturaalse hüpotensiooni võimaliku tekkimise minimeerimiseks alfa-blokaatorravi saavatel patsientidel tuleb enne sildenafiliravi alustamist patsientide alfa-blokaatorravi stabiliseerida. Lisaks sellele tuleks kaaluda sildenafiliravi alustamist annusega 25 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosõlas sildenafili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/tsükliilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on sildenafil vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad lämmastikoksiidi doonoreid (näiteks amüülnitrit) või mis tahes vormis nitraate.

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete raviks mõeldud preparaate, sh sildenafili, ei tohi manustada meestele, kellele seksuaalne tegevus ei ole soovitatav (nt raskete südame-veresoonkonna haigustega patsientidele, nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkus).

Olvion on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION) tõttu sõltumata sellest, kas see episood oli seotud eelneva kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Sildenafili ohutust ei ole uuritud järgmistes patsientide gruppides, mistõttu selle kasutamine nimetatud patsientidel on vastunäidustatud: raske maksakahjustus, hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg), anamneesis hiljutine insult või südameinfarkt ja teadaolevad pärilikud degeneratiivsed silma võrkkesta haigused (näiteks *retinitis pigmentosa* (vähestel patsientidel võib olla tegemist silma võrkkesta fosfodiesterasaaside geneetilise häirega)).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erektsioonihäire diagnoosimiseks ja selle võimalike põhjuste kindlakstegemiseks tuleb võtta meditsiiniline anamnees ja teha kehaline läbivaatus, enne kui saab otsustada farmakoloogilise ravi otstarbekuse üle.

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Enne mis tahes ravi määramist erektsioonihäire puhul peab arst eelnevalt hindama patsiendi südameveresoonekonna seisundit, sest seksuaaltegevusega on alati seotud teatud kardiaalne risk. Sildenafilil on vasodilatatoorne toime, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafili väljakirjutamist peab arst hoolikalt kaaluma, kas selline vasodilatatoorne toime, eriti kombinatsioonis seksuaalse tegevusega, võib teatud haiguste või haigusseisunditega patsientidel kujutada endast mingit ohtu. Vasodilatatoorse toime suhtes on üldiselt tundlikumad patsiendid, kellel esineb vere väljavoolu takistus südame vasakust vatsakesest (nt aordi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia) või patsiendid, kellel on tegemist sellise harvaesineva sündroomiga nagu mitme organsüsteemi atroofia, mis väljendub vererõhu autonoomse kontrollsüsteemi raske häirena.

Olvion tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses sildenafili kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest juhtudest, sealhulgas müokardi infarktist, ebastabiilsest stenokardiast, kardiaalsest äkksurmast, ventrikulaarsest arütmias, tserebrovaskulaarsest hemorraagiast, transitoorsest isheemilisest atakist, hüper- ja hüpotensioonist. Enamikul, aga mitte kõigil neist patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Paljud nimetatud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast seda; vaid üksikud juhud leidsid aset lühikese aja vältel pärast sildenafili sissevõtmist ja ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas nimetatud nähud on seotud siin mainitud või mõnede muude teguritega.

Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid, kaasa arvatud sildenafili, tuleks ettevaatlikult manustada patsientidele, kellel on tegemist peenise anatoomilise deformatsiooniga (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või patsientidele, kellel esinevad haigused, mis võivad luua eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva erektsiooni korral peab patsient pöörduma kohe arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine.

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega või teiste erektsioonihäirete ravimitega

Sildenafili ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste PDE5 inhibiitoritega või teiste sildenafili sisaldavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravimitega (REVATIO) või teiste erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Seetõttu ei ole sellised kombinatsioonid soovitatavad.

Toime nägemisele

Sildenafilil ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt teatatud nägemishäirete juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafilil ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on harva teatatud mitteameritilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuuringutest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et äkki tekkiva nägemishäire tuleb korral lõpetada Olvion'i võtmise ja pöörduda koheselt arsti poole (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga

Sildenafilil ei ole soovitatav kasutada samaaegselt koos ritonaviiriga (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos alfa-blokaatoritega

Ettevaatusega tuleb sildenafilil manustada patsientidele, kes kasutavad alfa-blokaatoreid, sest koosmanustamine võib põhjustada mõnedel eelsoodumusega isikutel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). See esineb kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafili manustamist. Posturaalse hüpotensiooni tekkimise võimaluse minimeerimiseks peab patsiente enne sildenafiliravi alustamist alfa-blokaatorraviga hemodünaamiliselt stabiliseerima. Tuleb kaaluda sildenafiliravi alustamist annusega 25 mg (vt lõik 4.2). Lisaks peavad arstid ütlema patsientidele, mida teha posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Toime verejooksudele

Inimese trombotsüütide uuringud on näidanud, et sildenafilil võimendab *in vitro* naatriumnitroprussiidi (üks lämmastikoksiidi doonoreid) antiagregatoorset toimet. Sildenafilili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed, seetõttu peaks sildenafili ordineerima sellistele patsientidele ainult pärast oodatava kasu-riski suhte hoolikat kaalumist.

Olvion õhukese polümeerikattega tablett sisaldab laktoosi. Patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

Naised

Olvion ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilili metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (peamine metabolismirada) ja 2C9 (kõrvalrada). Seetõttu võivad mainitud isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafili kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafili kliirensit.

In vivo uuringud

Kliiniliste uuringute andmete populatsioonifarmakokineetiline analüüs näitas sildenafili kliirensi vähenemist manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool, erütromütsiin, tsimetidiin).

Kuigi nimetatud patsientide grupis ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, on sildenafili manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega siiski soovitatav alustada ravi sildenafili 25 mg-se annusega.

Sildenafilili (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiriga, mis on äärmiselt tugeva toimega P450 inhibiitor, selle plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (ritonaviiri manustati 500 mg kaks korda päevas) täheldati sildenafili C_{max} -i 300 %-list (4-kordset) ja AUC 1000 %-list (11-kordset) suurenemist. 24 tunni möödudes pärast manustamist oli sildenafili plasmakontsentratsioon jätkuvalt ligikaudu 200 ng/ml võrrelduna 5 ng/ml-ga, kui sildenafili manustati üksinda. Saadud tulemus on kooskõlas ritonaviiri väljendunud koostoimega paljude P450 substraatidega. Sildenafilil ritonaviiri farmakokineetikat ei mõjustanud. Farmakokineetilise uuringu tulemustest lähtuvalt ei ole sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4), kui seda aga mingil põhjusel on vaja teha, siis ei tohi sildenafili maksimaalne annus 48 tunni vältel mitte mingil juhul ületada 25 mg.

Sildenafilili (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos CYP3A4 inhibiitori sakvinaaviiriga selle plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (sakvinaaviiri manustati 1200 mg kolm korda päevas) täheldati sildenafili C_{max} -i 140%-list ja AUC 210%-list suurenemist. Sildenafilil sakvinaaviiri farmakokineetikat ei mõjutanud (vt lõik 4.2). Tugevama toimega tsütokroom CYP3A4 inhibiitorid (näiteks ketokonasool ja itrakonasool) suurendavad sildenafili plasmakontsentratsiooni veelgi suuremal määral.

Kui sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos mõõduka CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga viimase plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (mis saavutati, manustades erütromütsiini 5 päeva vältel 500 mg kaks korda ööpäevas), suurenes sildenafili süsteemne ekspositsioon (AUC) 182% võrra. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud asitromütsiinil (annuses 500 mg kolm korda ööpäevas) olevat mõju sildenafili või selle peamise tsirkuleeriva metaboliidi AUC-le, C_{max} -le, T_{max} -le, eliminatsioonimäära konstandile ega poolväärtusajale. Tsütokroom P450 inhibiitori ja mittespetsiifilise CYP3A4 inhibiitori tsimetidiini (annuses 800 mg) ja sildenafili (annuses 50 mg) samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni 56%-list suurenemist.

Greipfruudimahl kui nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor võib põhjustada sildenafili mõõduka plasmakontsentratsiooni tõusu.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiinimhüdroksiid) ühekordne annus ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Ehkki spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud kõigi allpool nimetatud ravimitega, ei leitud populatsioonifarmakokineetiliste andmete analüüsimisel mõju sildenafili farmakokineetikale selle manustamisel koos CYP2C9 inhibiitoritega (näieks tolbutamiid, varfariin, fenütoin), CYP2D6 inhibiitoritega (näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid), tiasiidide ja sarnaste diureetikumidega, lingudiureetikumide ja kaaliumisäästvate diureetikumidega, AKE-inhibiitoritega, kaltsiumikanali blokaatoritega, beeta-adrenoretseptorite antagonistidega või CYP450 metabolismi indutseerijatega (nagu näiteks rifampitsiin, barbituraadid). Tervete meessoost vabatahtlike uuringus põhjustas tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (125 mg kaks korda päevas) endoteliini antagonisti bosentaani (CYP3A4 [mõõdukas], CYP2C9 ja võib-olla CYP2C19 indutseerija) koosmanustamine sildenafiliga tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda päevas) sildenafili AUC ning C_{max} vähenemise vastavalt 62,6% ja 55,4%. Seetõttu eeldatakse, et tugevate CYP3A4 indutseerijate, näiteks rifampiini samaaegne manustamine põhjustab sildenafili plasmakontsentratsiooni suuremat vähenemist.

Nikorandiil on kaaliumikanali aktivaatori ja nitraadi hübrid. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik tõsise koostoime teke sildenafiliga.

Sildenafili mõju teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafilil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150$ mikroM). Arvestades asjaolu, et sildenafili maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas on soovitatavate annuste kasutamisel ligikaudu 1 mikroM, on ebatõenäoline, et sildenafilil mõjutaks nimetatud isoensüümide substraatide kliirensit.

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (näiteks teofülliin või dipüridamool) koostoime kohta.

In vivo uuringud

Seoses selle ravimi teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP radadele (vt lõik 5.1) tuvastati, et sildenafilil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja selle koosmanustamine ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat: Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisalangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafili samaaegne manustamine patsientidele, kes saavad alfa-adrenoblokaatorravi, võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni. See esineb kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafili manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kolmes spetsiifilises ravim-ravim koostoime uuringus manustati alfa-blokaatorit doksasosiini (4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (25 mg, 50 mg või 100 mg) samaaegselt patsientidele, kellel oli healoomuline eesnäärme hüperplasia (*benign prostatic hyperplasia*, BPH), mida stabiliseeriti doksasosiinraviga.

Nendes uuringugruppides täheldati lamavas asendis vererõhu täiendavat langust keskmiselt vastavalt 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg ja 8/4 mm Hg ning püsti asendis täheldati vererõhu täiendavat langust keskmiselt vastavalt 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiinravil olevatele patsientidele, teatati harva patsientidest, kellel esines

sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Selle sümptomid hõlmasid uimasust ja pearinglust, kuid mitte minestamist.

Sildenafil (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidiga (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mida mõlemaid metaboliseerib CYP2C9, ei täheldatud märkimisväärset koostoimet.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei potentseerinud atsetüülsalitsüülhappe (annuses 150 mg) veritsusaega pikendavat toimet.

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel 80 mg/dl-se keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse juures alkoholi hüpotensiivset toimet.

Järgmiste antihüpertensiivsete ravimite klasside andmete summeerimisel, kuhu kuuluvad diureetikumid, beeta-adrenoblokaatorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, antihüpertensiivsed ravimid (vasodilataatorid ja tsentraalse toimega), adrenergiliste neuronite blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid ja alfa-adrenoretseptorite blokaatorid, ei leitud kõrvaltoimete profiilis erinevust patsientide vahel, kes said sildenafili või platseebot. Spetsiifilise koostoime uuringus, milles sildenafili (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra ja diastoolse vererõhu täiendavat langust 7 mmHg võrra. Nimetatud täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili (vt lõik 5.1).

Sildenafil (annuses 100 mg) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitorite sakvinaaviiri ja ritonaviiri (mõlemad CYP3A4 substraadid) tasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Tervetel meessoost vabatahtlikel põhjustas sildenafili tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda päevas) koosmanustamisel bosentaaniga (125 mg kaks korda päevas) bosentaani AUC ja C_{max} suurenemise vastavalt 49,8% ja 42%.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Olvion ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

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

Rottidel ja küülikutel läbi viidud sigivusuuringutes sildenafili suukaudse manustamisega ei täheldatud mingeid märkimisväärset kahjulikke toimeid.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Et sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja nägemishäireid, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate käsitlemist peavad nad eelnevalt veenduma, kuidas nad reageerivad ravile Olvion'iga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Olvion'i ohutusprofiil põhineb 9570 patsiendi andmetel, mis saadi 74-st topeltpimedast platseebokontrolliga kliinilisest uuringust. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafili saanud patsientidel olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, ninakinnisus, peeringlus, iiveldus, kuumahood, nägemishäired, tsüanopsia ja ähmane nägemine.

Turuletulekujärgselt on kõrvaltoimeid kogutud hinnanguliselt > 10-aastase perioodi kohta. Et kõigist kõrvaltoimetest ei ole müügiloo hoidjale teatatud ja neid ei ole märgitud ohutusandmebaasi, siis ei saa nende esinemissagedust usaldusväärselt määratleda.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allolevas tabelis on organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kaupa (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 $<1/1000$)) ära toodud kõik meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes täheldati sildenafiilirühmas sagedamini kui platseeborühmas. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kontrollitud kliiniliste uuringute käigus registreeritud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on suurem kui platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt registreeritud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ ja $<1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $<1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ ja $<1/1000$)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Riniit	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Unisus, hüpesteesia	Tserebrovaskulaarne tüsistus, transitoorne isheemiline atakk, krambid*, korduvad krambid*, süngoop
Silma kahjustused		Värvinägemishäired**, nägemishäired, ähmane nägemine	Pisaravoolu häired***, silmavalu, fotofoobia, fotopsia, silma hüpereemia, nägemise eredus, konjunktiviit	Mittearteriitiline nägemisnärvieesmise osa isheemiline neuropaatia (NAION)*, reetina vaskulaarne ummistus*, reetina verejooks, arteriosklerootiline retinopaatia, võrkkesta häired, glaukoom, nägemisvälja defekt, diploopia, vähenenud nägemisteravus, müoopia, nägemisväsimus, klaaskeha hõljumid, vikerkesta häired, müdriaas, halo nägemine, silmaturse, silmapaistetus, silma kahjustus, konjunktivi hüpereemia, silmade ärritus, ebanormaalne tunne silmas, silmalaugude tursed, skleera värvuse muutus
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Tahhükardia,	Kardiaalne äkksurm*,

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 ja <1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 ja <1/100)	Harv (≥ 1/10000 ja <1/1000)
			palpitatsioonid	müokardi infarkt, ventrikulaarne arütmia*, kodade fibrillatsioon, ebastabiilne stenokardia
Vaskulaarsed häired		Nahaõhetus, kuumahood	Hüpertensioon, hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus	Ninaverejooks, nina kõrvalkoobaste kinnisus	Kõrpiitsitus, ninaturse, ninakuivus
Seedetrakti häired		Iiveldus, düspepsia	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, valu ülakõhus, suukuivus	Suu hüpesteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)*, toksiline epidermaalnekroolüüs (TEN)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Müalgia, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Peenise hemorraagia, priapism*, hematospermia, tugevnenud erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu rinnus, väsimus, kuumatunne	Ärrituvus
Uuringud			Südame löögisageduse kiirenemine	

*Teatatud ainult turuletulekujärgse järelevalve ajal.

**Värvinägemishäired: kloropsia, kromatopsia, tsüanopsia, erütropsia ja ksantopsia.

***Pisaravoolu häired: kuivad silmad, pisaranäärme häired ja pisaravoolu suurenemine.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes, milles tervetele vabatahtlikele manustati ühekordse annusena kuni 800 mg sildenafili, täheldati samu kõrvaltoimeid kui väiksemate annuste kasutamisel, üksnes kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olid suuremad. Sildenafil annus 200 mg ei suurendanud preparaadi efektiivsust, küll aga tõi endaga kaasa kõrvaltoimete (peavalu, nahaõhetus, peeringlus, düspepsia, ninakinnisus, nägemishäire) esinemissageduse tõusu.

Üleannustamise korral rakendatakse vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Hemodialüüs ei kiirenda sildenafili eritumist organismist, sest suur osa sildenafilist on seondunud vereplasma valkudega ja 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 suukaudne preparaat erektsioonihäirete raviks, mis koostaines seksuaalse stimulatsiooniga taastab häirunud erektiilse funktsiooni suguti verevoolu suurendamise teel.

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

Sildenafil on cGMP spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) tugevatoimeline ja spetsiifiline inhibiitor. PDE5 on vastutav cGMP lagundamise eest kavernooskehas. Sildenafilil on erektsiooni tekkes perifeerne toimekoht. Sildenafilil puudub otsene lõõgastav toime inimese isoleeritud kavernooskehale, samas suurendab ta oluliselt lämmastikoksiidi kavernooskeha lõõgastavat toimet. Kui NO/cGMP metabolismirada aktiveerub (näiteks seksuaalse stimulatsiooni korral), suurendab sildenafil PDE5 inhibeerimise teel olulisel määral cGMP sisaldust kavernooskehas. Seetõttu on sildenafili soovitatavate farmakoloogiliste toimete ilmnemiseks vajalik eelnev seksuaalne stimulatsioon.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et sildenafil on erektsiooni tekke protsessis osaleva PDE5 selektiivne inhibiitor. Sildenafili toime PDE5 suhtes on oluliselt tugevam kui teiste teadaolevate fosfodiesteraaside suhtes. Näiteks on sildenafil PDE5 suhtes 10 korda selektiivsem kui PDE6 suhtes, mis osaleb silma võrkkesta fototransduktsiooni protsessis. Maksimaalses soovitatavas annuses on sildenafil PDE5 suhtes 80 korda selektiivsem kui PDE1 ja enam kui 700 korda selektiivsem kui PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Peale selle on sildenafilil enam kui 4000-kordne selektiivsus PDE5 suhtes võrreldes PDE3-ga (cAMP-spetsiifilise fosfodiesteraasi isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Et hinnata ajalisi piire, mille vältel sildenafil pärast sissevõtmist vastusena seksuaalsele stimulatsioonile kutsub esile erektsiooni, viidi läbi kaks spetsiaalselt kavandatud kliinilist uuringut. Suguti pletüsmograafilises uuringus (RigiScan) oli keskmine aeg, mille vältel saavutati tühja kõhuga uurimisel vähemalt 60%-lise suguti kõvastumise astmega erektsioon (piisav seksuaalvahekorra), sildenafiliga 25 minutit (kõikumine 12...37 minutit). Paralleelses RigiScani uuringus oli sildenafil võimeline vastusena seksuaalsele stimulatsioonile erektsiooni esile kutsuma ka veel 4...5 tundi pärast manustamist.

Sildenafil kutsub esile mööduka ja mööduva vererõhu languse, millel enamikul juhtudest puudub kliiniline tähendus. Pärast 100 mg sildenafili suukaudset manustamist täheldati lamavas asendis keskmise maksimaalse süstoolse vererõhu langust 8,4 mmHg võrra ning keskmise maksimaalse diastoolse vererõhu langust 5,5 mmHg võrra. Need sildenafili vererõhku langetavad toimed on kooskõlas sildenafili vasodilatatoorse toimega, tõenäoliselt veresoonte silelihaste cGMP sisalduse suurendamise tõttu.

Sildenafili ühekordsel suukaudsel manustamisel tervetele vabatahtlikele (annuses kuni 100 mg) ei täheldatud EKG-s kliiniliselt olulisi muutusi.

Sildenafil ühekordse annuse 100 mg hemodünaamiliste toimete uuringus 14-l väljendunud südame isheemiatõvega haigel (vähemalt ühe koronaararteri >70%-line stenoos) täheldati vastavalt 7%-list ja 6%-list rahuoleku süstoolse ja diastoolse vererõhu langust võrreldes lähtetasemega. Keskmine

pulmonaalne süstoolne rõhk vähenes 9% võrra. Sildenafil ei mõjutanud südame väljutusfraktsiooni suurst ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud koronaararterite.

Topeltpimedas platseebokontrollitud füüsilise koormuse taluvuse uuringus hinnati 144 erektsioonihäire ja kroonilise stabiilse stenokardiaga patsienti, kes said regulaarselt raviks stenokardiaravis kasutatavaid ravimpreparaate (välja arvatud nitraadid). Tulemuste kohaselt ei leitud sildenafili ja platseebot saanud patsientide gruppide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ajavahemikus, mis kulus piirava stenokardiahoovallandumiseni.

Mõnedel katsealustel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse mehhanism on ilmselt seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta fototransduktiivsesse kaskaadi. Sildenafil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseebokontrolliga uuringus talusid patsiendid, kellel oli tegemist dokumenteeritud algava ealise kollatähni degeneratsiooniga, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi läbi viidud nägemise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, simuleeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Pärast 100 mg sildenafili suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele ei täheldatud muutusi spermatooside liikuvuses ega morfoloogias (vt lõik 4.6).

Täiendav informatsioon kliiniliste uuringute kohta

Kliinilistes uuringutes on sildenafili manustatud enam kui 8000 patsiendile vanuses 19...87 aastat. Neis uuringutes olid esindatud järgmised patsientide grupid: eakad (19,9%), hüpertensiooniga patsiendid (30,9%), diabeetikud (20,3%), südame isheemiatõvega patsiendid (5,8%), hüperlipideemiga patsiendid (19,8%), seljaajuvigastustega haiged (0,6%), depressiooniga patsiendid (5,2%) ning patsiendid, kellel oli teostatud transuretraalne eesnäärme reseksioon (3,7%) või eesnäärme radikaalne eemaldamine (3,3%). Allpool mainitud patsientide grupid ei olnud piisaval määral esindatud või neid ei lülitatud üldse uuringutesse: patsiendid, kellel oli anamneesis vaagnaõõne operatsioon või kiiritusravi, raske neeru- või maksafunktsiooni häirega patsiendid ning teatud südameveresoonkonna seisunditega patsiendid (vt lõik 4.3).

Fikseeritud annusega uuringutes oli patsientide osakaal, kelle hinnangul sildenafil parandas nende erektsiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25%-ga platseebogrupis. Kontrollitud uuringutes katkestas ravi sildenafili kõrvaltoimete tõttu väike arv patsientidest, ravi katkestamise määr sildenafili- ja platseebogrupis olulisel määral ei erinenud.

Kõigi uuringute summaarsetel andmetel teatas sildenafili kasutamisel paranenud erektsioonist 84% psühhogeense erektsioonihäirega patsientidest, 77% segatüüpi erektsioonihäirega patsientidest, 68% orgaanililise erektsioonihäirega patsientidest, 67% eakatest patsientidest, 59% diabeedihaigetest, 69% südame isheemiatõvega haigetest, 68% hüpertensiooniga patsientidest, 61% transuretraalse prostata reseksiooniga patsientidest, 43% radikaalse prostatektoomiaga patsientidest, 83% seljaaju vigastusega haigetest ja 75% depressiooniga patsientidest. Sildenafili efektiivsus ja ohutus leidis kinnitust ka pikaaegsetes uuringutes.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Olvion'iga 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. Tühja kõhu korral saabub sildenafili maksimaalne plasmakontsentratsioon 30...120 minuti (mediaan 60 minutit) jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 41% (kõikumine 25...63%). Soovitavas annustevahemikus (25...100 mg) suurenevad sildenafili AUC ja C_{max} proportsionaalselt annuse suurenemisega.

Kui sildenafiliili võetakse koos toiduga, väheneb tema imendumise kiirus: T_{max} -i saabumise aeg hilineb keskmiselt 60 minutit ja C_{max} väheneb keskmiselt 29%.

Jaotumine

Sildenafiliili keskmine jaotusruumala (V_d) plasma püsikontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast ühekordset sildenafiliili 100 mg-se annuse suukaudset manustamist on keskmine maksimaalne summaarne sildenafiliili plasmakontsentratsioon ligikaudu 440 ng/ml (CV 40%). Et nii sildenafiliil kui ka tema peamine veres tsirkuleeriv N-desmetüül metaboliit seonduvad ligikaudu 96%-liselt plasmavalkudega, on vaba sildenafiliili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 18 ng/ml (38 nM). Valkudega seonduvus ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist plasmast.

Sildenafiliili (100 mg ühekordse annusena) saanud tervetel vabatahtlikel meestel sedastati 90 minutit pärast manustamist seemnevedelikus vähem kui 0,0002% (keskmiselt 188 ng) manustatud sildenafiliili annusest.

Biotransformatsioon

Sildenafiliili metaboliseerivad peamiselt maksa mikrosomaalsed isoensüümid CYP3A4 ("peatee") ja CYP2C9 ("kõrvaltee"). Peamine veres tsirkuleeriv metaboliit tekib sildenafiliili N-desmetüleerimisel. Nimetatud metaboliidil on sildenafiliiliga sarnane fosfodiesterasaaside selektiivsuse profiil ning toime PDE5-le *in vitro* on ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafiliilil. Metaboliidi kontsentratsioon plasmast on ligikaudu 40% sildenafiliili puhul täheldatust. Metaboliit N-desmetüül metaboliseerub ka ise terminaalise poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi.

Eritumine

Sildenafiliili kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalise faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafiliil metaboliitidena peamiselt väljaheitega (ligikaudu 80 % suukaudselt manustatud annusest) ning vähemal määral uriiniga (ligikaudu 3 % suukaudselt manustatud annusest).

Farmakokineetika erinevates patsientide gruppides

Eakad

Tervetel eakatel vabatahtlikel (65-aastased või vanemad) täheldati sildenafiliili kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafiliili ja tema aktiivse N-desmetüül metaboliidi umbkaudu 90 % võrra kõrgem plasmakontsentratsioon kui noorematel tervetel vabatahtlikel (18...45-aastased). Tulenevalt verevalkudega seonduvuse ealistest iseärasustest oli vaba sildenafiliili plasmakontsentratsiooni tõus eakatel patsientidel ligikaudu 40 %.

Neerupuudulikkus

Kerge kuni mõõduka (kreatiniini kliirens vahemikus 30...80 ml/min) neerufunktsiooni häirega vabatahtlikel ei täheldatud sildenafiliili ühekordse suukaudse annuse (50 mg) manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Nimetatud patsientide grupis täheldati küll N-desmetüül metaboliidi AUC ja C_{max} -i suurenemist vastavalt 126% ja 73%, võrreldes sama vanade normaalse neerutalitlusega vabatahtlikega, kuid tingituna uurimisaluste andmete suurest kõikumusest ei olnud need erinevused statistiliselt olulised. Raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) vabatahtlikel sildenafiliili kliirens vähenes, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} -i keskmine suurenemine vastavalt 100 % ja 88 %, võrreldes samaealiste neerufunktsiooni häireta vabatahtlikega. Samuti täheldati raske neerufunktsiooni häirega patsientidel N-desmetüül metaboliidi AUC ja C_{max} -i suurenemist vastavalt 79 % ja 200 %.

Maksapuudulikkus

Maksatsirroosiga vabatahtlikel (A- ja B-klass Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) täheldati sildenafiliili kliirensi vähenemist, mille tulemusel samaealiste maksafunktsiooni häireta vabatahtlikega võrreldes tõusis AUC 84 % ja C_{max} 47 %. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole sildenafiliili farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E 171)
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium foolium blister pappkarbis, milles 2, 4, 8 või 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

753811

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020