

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sildenafil Teva Pharma, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg sildenafili (tsitraadina).

INN. *Sildenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad ligikaudu 6,5 mm läbimõõduga kaksikkumerad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on surutrükk „20“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks. Efektiivsus on tõestatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusega kaasuva pulmonaalse hüpertensiooni ravis.

Lapsed

1...17-aastaste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste ravi. Efektiivsus koormustaluvuse või pulmonaalse hemodünaamika parandamisel on tõestatud primaarse pulmonaalse hüpertensiooni ja kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse hüpertensiooni korral (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada ja jälgida üksnes pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst. Kui vaatamata Sildenafil Teva Pharma-ravile esineb kliiniline seisundi halvenemine, tuleb kaaluda alternatiivset ravi.

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 20 mg kolm korda ööpäevas. Arst peab soovitama patsientidele, kes on unustanud Sildenafil Teva Pharma't manustada, võtta annus niipea kui võimalik ja jätkata seejärel tavapärase annusega. Patsient ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Lapsed (1...17 aastat)

Lastele vanuses 1...17 aastat on soovitatav annus kas 10 mg kolm korda ööpäevas patsientidele kehakaaluga ≤ 20 kg või 20 mg kolm korda ööpäevas patsientidele kehakaaluga > 20 kg. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi manustada soovitatavast suuremaid annuseid (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1). Juhtudel, kus noorematele patsientidele on tarvis manustada 10 mg annus kolm

korda ööpäevas, ei tohi 20 mg tabletti kasutada. Patsientidele kehakaaluga ≤ 20 kg ja teistele noorematele patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama, on saadaval teised ravimvormid.

Patsiendid, kes kasutavad teisi ravimeid

Üldreeglina tuleb enne igasugust annuse kohandamist hinnata hoolikalt kasu ja riski suhet. Sildenafili manustamisel patsientidele, kes juba saavad CYP3A4 inhibiitoreid (nt erütromütsiin või sakvinaaviir), tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-ni kaks korda ööpäevas. Annust soovitatakse vähendada 20 mg-ni üks kord ööpäevas manustamisel koos tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon. Sildenafili kasutamine koos väga tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, vt lõik 4.3. Manustamisel koos CYP3A4 indutseerijatega võib osutada vajalikuks sildenafili annust kohandada (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline efektiivsus, määratuna 6-minutilise kõndimisvahemiku järgi, on eakatel patsientidel väiksem.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sealhulgas raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 30 ml/min) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-ni kaks korda ööpäevas, tehes seda üksnes pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kui ravi ei taluta hästi, tuleb kaaluda annuse vähendamist 20 mg-ni kaks korda ööpäevas, tehes seda üksnes pärast kasu ja riski suhte hoolikat hindamist.

Sildenafilil Teva Pharma kasutamine on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) (vt lõik 4.3).

Lapsed (alla 1-aastased lapsed ja vastsündinud)

Persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga vastsündinutel ei tohi sildenafili kasutada väljaspool lubatud näidustusi, kuna riskid kaaluvad üles kasu (vt lõik 5.1). Sildenafilil Teva Pharma ohutus ja efektiivsus alla 1-aastastel lastel teiste haigusseisundite puhul ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Ravi lõpetamine

Piiratud andmed viitavad sellele, et Sildenafilil Teva Pharma kasutamise järsu lõpetamisega ei kaasne tagasilöögina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemist. Kuid haiguse võimaliku ootamatu kliinilise halvenemise vältimiseks ravi lõpetamisel tuleb kaaluda annuse järk-järgulist vähendamist. Ravimi äräjätmise perioodil soovitatakse patsienti hoolikamalt jälgida.

Manustamisviis

Sildenafilil Teva Pharma on ette nähtud ainult suukaudseks kasutamiseks. Tablette tuleb võtta ligikaudu 6...8-tunniste intervallidega koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Manustamine koos ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi donoritega (nagu amüülnitrit) või nitraatidega viimaste hüpotensiivsete toimete tõttu (vt lõik 5.1).

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

Kombineerimine kõige tugevamate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) (vt lõik 4.5).

Patsiendid, 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).

Sildenafilii ohutust ei ole uuritud ja selle kasutamine on seetõttu vastunäidustatud järgmistes patsientide alarühmades:

- raske maksakahjustus;
- anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt;
- tugev hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg) ravi alustamise ajal.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sildenafil Teva Pharma efektiivsust raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel (IV funktsionaalne klass) ei ole hinnatud. Kui kliiniline seisund halveneb, tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi puhul soovitatud ravi (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2). Sildenafilii kasu ja riski suhe patsientidel, kellel on diagnoositud WHO I funktsionaalse klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole kindlaks tehtud.

Sildenafiliga on uuringud läbi viidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni vormide ning primaarse (idiopaatilise), sidekoehaigusega seotud või kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) puhul (vt lõik 5.1). Sildenafilii ei soovitata kasutada teiste PAH vormide puhul.

Lastega läbi viidud pikaajalises jätku-uuringus täheldati surmajuhtude arvu tõusu patsientidel, kes said soovitatavast suuremaid annuseid. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastele ei tohi seetõttu soovitatavast suuremaid annuseid manustada (vt ka lõigud 4.2 ja 5.1).

Pigmentoosne retiniit

Sildenafilii ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused, nt *retinitis pigmentosa* (vähesel osal nendest patsientidest esineb võrkkesta fosfodiesteraasi geneetiline häire), mistõttu selle ravimi kasutamine ei ole soovitatav.

Vasodilatoorne toime

Sildenafilii ordineerimisel peab arst teatud haigusseisunditega patsientide puhul hoolikalt arvestama sildenafili kerge kuni mõõduka vasodilatoorse toimega, näiteks patsientidel, kellel on hüpotensioon, vedelikupuudus, vasaku vatsakese väljavoolutrakti raske obstruktsioon või autonoomne düsfunktsioon (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed riskitegurid

Turuletulekujärgsete kogemuste põhjal meestel erektsioonihäire raviks kasutatud sildenafiliga on teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, nagu müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, südame äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, transitoorne isheemiline atakk, hüpertensioon ja hüpotensioon, mis olid ajalises seoses sildenafili kasutamisega. Enamikul, kuid mitte kõigil nendest patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskitegurid. On teatatud, et paljud sündmused leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja vältel pärast seda. Üksikjuhtudel leidsid need aset lühikese aja vältel pärast sildenafili sissevõtmist ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas need nähud on otseselt seotud nende teguritega või muude teguritega.

Priapism

Sildenafilii tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on peenise anatoomiline deformatsioon (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi) või patsientidel, kellel esinevad seisundid, mis võivad luua soodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgmüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on sildenafili kasutamisel teatatud pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kauem kui 4 tundi püsiva kestva erektsiooni korral peab patsient otsekohe pöörduma arsti poole. Kui priapismi kohe ei ravita, võib tekkida peenisekoe kahjustus ja püsiv potentsi kadumine (vt lõik 4.8).

Vaso-oklusiivsed kriisid sirprakulise aneemiaga patsientidel

Sildenafili ei tohi kasutada sirprakulise aneemia tõttu tekkinud pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilises uuringus teatati hospitaliseerimist vajanud vaso-oklusiivse kriisi juhtudest sagedamini sildenafili saanud patsientidel kui platseebot saanutel, mis viis selle uuringu enneaegse lõpetamiseni.

Nägemisega seotud kõrvaltoimed

Spontaanselt on teatatud sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seotud nägemishäirete juhtudest. Spontaanselt ja vaatlusuuringus on teatatud sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite tarvitamisega seotud harva esineva seisundi – mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Mistahes äkki tekkiva nägemishäire korral tuleb ravi otsekohe lõpetada ja kaaluda teisi ravivõimalusi (vt lõik 4.3).

Alfablokaatorid

Ettevaatusega on soovitatav sildenafili manustada alfablokaatoreid võtvatele patsientidele, sest nende ravimite koosmanustamine võib eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Et vähendada posturaalse hüpotensiooni tekkevõimalust, peavad patsiendid enne ravi algust sildenafiliga olema hemodünaamiliselt stabiilsel alfablokaatorravigil. Arstid peavad nõustama patsiente, mida teha posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Veritsushäired

Inimese vereliistakute uuringud on näidanud, et sildenafil võimendab naatriumnitroprussiidi agregatsioonivastast toimet *in vitro*. Sildenafili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu tohib sildenafili sellistele patsientidele manustada ainult pärast hoolikat oodatava kasu/võimaliku riski hindamist.

K-vitamiini antagonistid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib sildenafili manustamine suurendada verejooksu riski patsientidel, kes juba kasutavad K-vitamiini antagonistide, eriti sidekoehaigusest tingitud sekundaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel.

Veno-oklusiivne haigus

Ei ole andmeid sildenafili kasutamise kohta patsientidel, kellel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasnes kopsude veno-oklusiivne haigus. Kuid seoses vasodilataatorite (peamiselt prostatsükliini) kasutamisega sellistel patsientidel on teatatud eluohtlikest kopsuturse juhtudest. Seetõttu, kui sildenafili manustamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Sildenafili kasutamine koos bosentaaniga

Sildenafili efektiivsus patsientidel, kes juba said ravi bosentaaniga, ei ole lõplikult tõestatud (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega

Sildenafili ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste PDE5 inhibiitoritega, kaasa arvatud teised sildenafili sisaldavad ravimpreparaadid, ei ole uuritud PAH patsientidel, mistõttu selliste kombinatsioonide kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Abiaine

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime sildenafiliile

In vitro uuringud

Sildenafilii metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (vähemtähtis rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafili kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad võivad suurendada sildenafili kliirensit. Soovitatakse annused vt lõigud 4.2 ja 4.3.

In vivo uuringud

Uuritud on suukaudse sildenafili manustamist koos intravenoosse epoprostenooliga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Sildenafilii efektiivsust ja ohutust manustamisel koos teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega (nt ambrisentaan, iloprost) ei ole kontrolliga kliinilistes uuringutes käsitletud. Seetõttu soovitatakse nende ravimite koosmanustamisel rakendada ettevaatust.

Sildenafilii efektiivsust ja ohutust manustamisel koos teiste PDE5 inhibiitoritega ei ole pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise uuringu andmete populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas sildenafili kliirensi vähenemist ja/või suukaudse biosaadavuse suurenemist, kui sildenafili manustati koos CYP3A4 substraatidega ja kombinatsioonis CYP3A4 substraatide ning beetablokaatoritega. Need olid ainsad tegurid, mis statistiliselt olulisel määral mõjutasid sildenafili farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Sildenafilii plasmakontsentratsioon patsientidel, kes said CYP3A4 substraate ja CYP3A4 substraate koos beetablokaatoritega, oli vastavalt 43% ja 66% suurem võrreldes patsientidega, kes neid ravimeid ei kasutanud. Sildenafilii plasmakontsentratsioon oli 5 korda suurem annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kasutamisel võrreldes kontsentratsiooniga, mis esines annusega 20 mg kolm korda ööpäevas. See annusevahemik vastab sildenafili plasmakontsentratsioon suurenemisele, mida täheldati spetsiifiliselt kavandatud ravimite koostoimete uuringus CYP3A4 inhibiitoritega (välja arvatud kõige tugevamad CYP3A4 inhibiitorid, nagu ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir).

CYP3A4 indutseerijatel näib olevat oluline mõju sildenafili farmakokineetikale pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, mida kinnitas ka CYP3A4 indutseerija bosentaaniga *in vivo* läbi viidud koostoimete uuring.

Bosentaani (mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib-olla ka CYP2C19 indutseerija) manustamine 125 mg kaks korda ööpäevas samaaegselt sildenafiliiga 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsioonis) 6 päeva jooksul andis tervetel vabatahtlikel tulemuseks sildenafili AUC vähenemise 63% võrra. Populatsiooni farmakokineetika analüüs täiskasvanud PAH patsientide kliinilistest uuringutest saadud andmete alusel, mis hõlmas ka 12-nädalast uuringut, milles hinnati efektiivsust ja ohutust suukaudse sildenafili 20 mg kolm korda ööpäevas lisamisega bosentaani stabiilsele annusele (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas), näitas, et sildenafili manustamisel koos bosentaaniga väheneb sildenafili plasmakontsentratsioon sarnaselt sellele, mida täheldati ka tervetel vabatahtlikel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Sildenafilii toimet tuleb hoolikalt jälgida patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, nagu karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, liht-naistepuna ja rifampitsiin.

HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiri (väga tugev P450 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (500 mg kaks korda ööpäevas) koos sildenafiliiga (ühikordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 300% (4-kordse) suurenemise ja sildenafili plasma AUC 1000% (11-kordse) suurenemise. 24 tunni pärast oli sildenafili plasmakontsentratsioon ikka veel ligikaudu 200 nanogrammi/ml võrreldes ligikaudu 5 nanogrammiga/ml, kui sildenafili manustati ainsa ravimina. See on kooskõlas ritonaviiri märkimisväärse toimega paljudele P450 substraatidele.

Nende farmakokineetiliste uuringute tulemuste alusel on sildenafili ja ritonaviiri samaaegne manustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 inhibiitor) manustamine plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (1200 mg kolm korda ööpäevas) koos sildenafiliga (ühekordses 100 mg annuses) põhjustas sildenafili C_{max} -i 140% ja AUC 210% suurenemise. Sildenafil ei mõjutanud sakvinaaviiri farmakokineetikat. Soovitavad annused vt lõik 4.2.

Kui sildenafili ühekordne 100 mg annus manustati koos erütromütsiiniga (mõõdukas CYP3A4 inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva vältel), suurenes sildenafili süsteemne toime (AUC) 182%. Soovitavad annused vt lõik 4.2. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei mõjutanud asitromütsiin (500 mg ööpäevas 3 päeva vältel) sildenafili või selle peamise veres ringleva metaboliidi AUC-d, C_{max} -i, t_{max} -i, eliminatsioonikiiruse konstanti ega poolväärtusaega. Annuse kohandamine ei ole vajalik. Tsütokroom P450 inhibiitor ja CYP3A4 mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin (800 mg) põhjustas sildenafili plasmakontsentratsiooni 56% suurenemise, kui seda manustati koos sildenafiliga (50 mg) tervetele vabatahtlikele. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Kõige tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel, nagu ketokonasool ja itrakonasool, arvatakse olevat ritonaviiriga sarnane toime (vt lõik 4.3). CYP3A4 inhibiitoritel (nagu klaritromütsiin, telitromütsiin ja nefasodoon) arvatakse olevat toime, mis on ritonaviiri ja CYP3A4 inhibiitorite (nagu sakvinaaviir või erütromütsiin) vahepealne, eksponeeritust ravimile hinnatakse seitse korda suuremaks. Seetõttu soovitatakse CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Populatsiooni farmakokineetika uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel kinnitas, et manustamine koos beetablokaatorite ja CYP3A4 substraatidega võib sildenafili toimet tugevdada rohkem kui manustamine ainult koos CYP3A4 substraatidega.

Greibimahl on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu. Annuse kohandamine ei ole vajalik, kuid sildenafili manustamine koos greibimahlagaga ei ole soovitatav.

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

Manustamine koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega (30 mikrogrammi etüüülöstradioli ja 150 mikrogrammi levonorgestreeli) ei mõjutanud sildenafili farmakokineetikat.

Nikorandiil on kaaliumikanalite aktivaatori ja nitraadi kombinatsioon. Nitraatkomponendi olemasolu tõttu võivad sellel ravimil olla tõsised koostoimed sildenafiliga (vt lõik 4.3).

Sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud

Sildenafil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor ($IC_{50} > 150$ mikroM).

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofüllüüni või dipüridamooli) koostoimete kohta.

In vivo uuringud

Sildenafil (annuses 50 mg) manustamisel koos tolbutamiidi (annuses 250 mg) või varfariiniga (annuses 40 mg), mis mõlemad metaboliseeritakse CYP2C9 kaudu, ei täheldatud märkimisväärseid koostoimeid.

Sildenafil ei mõjutanud oluliselt atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (AUC suurenes 11%), mis näitab, et sildenafilil ei ole kliiniliselt olulist toimet CYP3A4-le.

Sildenafil (ühikordses 100 mg annuses) ja atsenokumarooli koosmanustamisel koostoimeid ei täheldatud.

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

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

Uuringus tervetel vabatahtlikel põhjustas sildenafil plasma tasakaalukontsentratsioonis (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC 50%-lise tõusu. Täiskasvanud PAH patsientide (said foonravi 62,5...125 mg bosentaaniga kaks korda ööpäevas) uuringu andmetel põhinev populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et bosentaani manustamisel koos püsiaannuses sildenafiliga (20 mg kolm korda ööpäevas) suurenes bosentaani AUC (20% (95% CI: 9,8...30,8)) ja suurenes väiksemas ulatuses kui tervetel vabatahtlikel, kellele manustati lisaks 80 mg sildenafili kolm korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Spetsiifilises koostoime uuringus, milles sildenafili (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati süstoolse vererõhu täiendavat langust lamavas asendis 8 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav täiendav langus lamavas asendis oli 7 mmHg. Need täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili.

Kolmes ravimite spetsiifilise koostoime uuringus manustati koos alfablokaatorit doksasosiini (annustes 4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (annustes 25 mg, 50 mg või 100 mg) eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga patsientidele, kes olid stabiilsel doksasosiini ravil. Nendes uuringupopulatsioonides olid täiendavad keskmised süstoolse ja diastoolse vererõhu langused lamavas asendis vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning keskmised täiendavad vererõhu langused püsti seistes olid vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilsel doksasosiini ravil olevatele patsientidele, teatati mõnikord, et patsientidel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teated hõlmasid pearinglust ja joobnud tunnet, kuid mitte minestust. Sildenafili manustamine alfablokaatorravi saavatele patsientidele võib mõnedel eelsoodumusega isikutel põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.4).

Sildenafil (ühikordses 100 mg annuses) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiri (CYP3A4 substraat/inhibiitor) plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetikat.

Kooskõlas sildenafili teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ja seetõttu on sildenafili manustamine koos lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega ükskõik millises vormis vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat. Prekliinilised uuringud näitasid, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga täheldati süsteemse vererõhu täiendavat langust. 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).

Sildenafilil ei olnud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (30 mikrogrammi etüüülöstradiooli ja 150 mikrogrammi levonorgestreeli) plasmakontsentratsioonidele.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised ja kontratseptsioon meestel ja naistel

Andmete puudumise tõttu sildenafili mõju kohta rasedatel naistel ei soovitata Sildenafil Teva Pharma't kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Puuduvad andmed sildenafili kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule. Kuid loomkatsetes on täheldatud kahjulikke toimeid postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Andmete puudumise tõttu võib Sildenafil Teva Pharma't rasedatel kasutada vaid äärmisel vajadusel.

Imetamine

Imetavate naistega ei ole läbi viidud piisavaid ja nõuetekohase kontrolliga uuringuid. Ühelt imetavalt naiselt kogutud andmed osutavad sellele, et rinnapiima erituva sildenafili ja selle aktiivse metaboliidi N-desmetüülsildenafili sisaldus on väga madal. Rinnaga toidetavatel imikutel avalduvaid kõrvalnähte puudutavad kliinilised andmed puuduvad, kuid eeldatavalt ei põhjusta rinnapiimast saadav kogus kõrvaltoimeid. Retsepti väljakirjutajad peavad hoolikalt hindama ema kliinilist vajadust sildenafili järele ja mis tahes võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetavale imikule.

Fertiilsus

Konventsionaalsete fertiilsusuuringute mittekliinilised andmed ei ole näidanud spetsiifilist kahjulikku toimet inimesele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sildenafil Teva Pharma mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Sildenafiliga läbi viidud kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja nägemishäireid, seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate kasutamist peavad nad teadma, kuidas Sildenafil Teva Pharma neile mõjub.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Olulises platseebokontrolliga kliinilises uuringus sildenafili kasutamise kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel randomiseeriti 207 patsienti saama ravi sildenafili annustega 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas ning 70 patsienti randomiseeriti saama platseebot. Ravi kestis 12 nädalat. Üldine ravi katkestamise määr sildenafiliga ravitud patsientidel oli sildenafili annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 2,9%, 3,0% ja 8,5% võrreldes 2,9%-ga platseeborühmas. Kokku 277 keskses uuringus ravitud patsiendist jätkasid 259 patsienti pikaajalises jätku-uuringus. Uuriti annuseid kuni 80 mg manustatuna kolm korda ööpäevas (4 korda suurem soovitatavast annusest 20 mg kolm korda ööpäevas) ja 3 aasta möödudes sai 87% uuringuravi saanud 183 patsiendist sildenafili annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Platseebokontrolliga uuringus sildenafili kasutamise kohta täiendava ravimina intravenoosselt manustatavale epoprostenoolile pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti sildenafili (fikseeritud annuse tiitrimisega alates 20 mg kuni 40 mg ja seejärel 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt talutavusele) ja epoprostenooliga kokku 134 patsienti ning 131 patsienti said platseebot ja epoprostenooli. Ravi kestis 16 nädalat. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise üldine määr sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel oli 5,2% ja platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidel 10,7%. Uuteks teatatud kõrvaltoimeteks, mis esinesid sagedamini sildenafili/epoprostenooli saavas rühmas, olid okulaarne hüperemia, hägune nägemine, ninakinnisus, öine higistamine, seljavalu ja suukuivus. Teadaolevad kõrvaltoimed peavalu, õhetus, valud jäsemetes ja turse esinesid suurema sagedusega sildenafili/epoprostenooliga ravitud patsientidel võrreldes platseebo/epoprostenooliga ravitud patsientidega. Kõigist patsientidest, kes lõpetasid algse uuringu

jätkas 242 patsienti osalemist pikaajalises jätku-uuringus. Uuringus kasutati sildenafili annuses kuni 80 mg kolm korda ööpäevas ja 3 aasta pärast sai 68% uuringuravi saanud 133 patsiendist sildenafili annust 80 mg kolm korda ööpäevas.

Kahes platseebokontrolliga uuringus olid kõrvaltoimed raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) sildenafili kasutamisel võrreldes platseeboga olid peavalu, õhetus, düspepsia, kõhulahtisus ja valu jäsemetes.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on toodud kõrvaltoimed, mida pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni olulises uuringus või mõlema platseebokontrolliga uuringu koondandmete põhjal täheldati enam kui 1%-l sildenafiliga ravitud patsientidest (annuses 20 mg, 40 mg või 80 mg kolm korda ööpäevas) ja mis esinesid sagedamini ($> 1\%$ -line erinevus) sildenafili saanud patsientidel. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa (väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on esitatud kursiivkirjas.

MedDRA organsüsteemi klass (V.14.0)	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Sage	tselluliit, gripp, bronhiit, sinusiit, riniit, gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	aneemia
Ainevahetus-ja toitumishäired	
Sage	vedelikupeetus
Psühhiaatrilised häired	
Sage	unetus, ärevus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	migreen, treemor, paresteesia, põletustunne, hüpoesteesia
Silma kahjustused	
Sage	reetina verejooks, nägemiskahjustus, hägune nägemine, valguskartus, kromatopsia, tsüanopsia, silma ärritus, okulaarne hüperemia
Aeg-ajalt	vähenenud nägemisteravus, diploopia, ebanormaalsed aistingud silmas
Teadmata	<i>mittearteriitiline nägemisnärvieesmise osa isheemiline neuropaatia (NAION)*, võrkkesta vaskulaarne oklusioon*, nägemisvälja defekt*</i>
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	vertiigo
Teadmata	<i>järsk kuulmislangus</i>
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	õhetus
Teadmata	<i>hüpotensioon</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	ninaverejooks, köha, ninakinnisus
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhulahtisus, düspepsia
Sage	gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, kõhupuhitus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	alopeetsia, erüteem, öine higistamine
Teadmata	<i>lööve</i>

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga sage valu jäsemetes
Sage müalgia, seljavalu

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt hematuuria

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt peenise veritsus, hematospermia, günekomastia
Teadmata *priapism, suurenenud erektsioon*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage püreksia

*Nendest kõrvaltoimetest on teatatud meeste erektsioonihäirete raviks sildenafili võtvatel patsientidel.

Lapsed

Sildenafili platseebokontrolliga uuringus 1...17-aastastel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel raviti kokku 174 patsienti, kes said kolm korda ööpäevas kas väikese (10 mg patsientidel kehakaaluga > 20 kg; ükski patsient kehakaaluga ≤ 20 kg väikest annust ei saanud), keskmise (10 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 8...20 kg; 20 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 20...45 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga > 45 kg) või suure (20 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 8...20 kg; 40 mg patsientidel kehakaaluga ≥ 20...45 kg; 80 mg patsientidel kehakaaluga > 45 kg) sildenafili annuse ning 60 patsienti said platseebot.

Selles laste uuringus täheldatud kõrvaltoimete profiil vastas üldiselt täiskasvanute omale (vt tabel eespool). Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis esinesid (sagedusega ≥ 1%) sildenafiliga ravitud patsientidel (kombineeritud annustega) ja > 1% suurema esinemissagedusega võrreldes platseeboga ravitud patsientidega, olid püreksia, ülemiste hingamisteede infektsioon (mõlemad 11,5%), oksendamine (10,9%), erektsiooni suurenemine (kaasa arvatud spontaansed erektsioonid meessoost isikutel) (9,0%), iiveldus, bronhiit (mõlemad 4,6%), farüngiit (4,0%), rinorröa (3,4%) ja pneumoonia, riniit (mõlemad 2,9%).

Lühiajalises platseeboga kontrollitud uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Aktiivset sildenafili ravi saanud patsiendid jätkasid sama raviskeemiga ja lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel ravile sildenafiliga.

Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes teatatud kõige sagedamad kõrvaltoimed sarnanesid üldjoontes lühiajalises uuringus täheldatutele. Kõrvaltoimed, millest teatati 229 sildenafiliga ravitud isikust rohkem kui 10%-l (annuste koondrühm, kaasa arvatud 9 patsienti, kes ei jätkanud pikaajalise kestusega uuringus), olid ülemiste hingamisteede infektsioon (31%), peavalu (26%), oksendamine (22%), bronhiit (20%), farüngiit (18%), püreksia (17%), kõhulahtisus (15%), gripp ja ninaverejooks (mõlemad 12%). Neist kõrvaltoimetest enamiku raskusastet peeti kergeks kuni mõõdukaks.

Tõsisest kõrvaltoimetest teatati 94 (41%) patsiendil 229-st sildenafili saavast isikust. 94-st isikust, kes teatasid tõsisest kõrvaltoimest, 14/55 (25,5%) isikut kuulusid madala annusega rühma, 35/74 (47,3%) keskmise annusega rühma ja 45/100 (45%) suure annusega rühma. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis esinesid sagedusega ≥ 1% sildenafiliga ravitud (kombineeritud annused) patsientidel, olid pneumoonia (7,4%), südamepuudulikkus, pulmonaalne hüpertensioon (mõlemad 5,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,1%), parema vatsakese kahjustus, gastroenteriit (mõlemad 2,6%), süngoop, bronhiit, bronhopneumoonia, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (igati 2,2%), valu rinnus, hambakaaries (mõlemad 1,7%) ja kardiogeenne šokk, viiruslik gastroenteriit, kuseteede infektsioon (igati 1,3%).

Järgmiseid tõsiseid kõrvaltoimeid peeti raviga seotud kõrvaltoimeteks: enterokoliit, krampid, ülitundlikkus, striidor, hüpoksia, sensorineuraalne kurtus ja ventrikulaarne arütmia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes vabatahtlikega, mille jooksul manustati ühekordne kuni 800 mg annus, olid kõrvaltoimed samasugused nagu väiksemate annuste puhul, kuid nende esinemissagedus ja raskusaste olid suuremad. Ühekordse annuse 200 mg manustamisel suurenes kõrvaltoimete (peavalu, õhetus, pearinglus, düspepsia, ninakinnisus ja nägemishäired) esinemissagedus.

Üleannustamise korral tuleb vastavalt vajadusele rakendada standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Hemodialüüs ei kiirenda eeldatavalt sildenafili kliirensit, sest sildenafil seondub tugevasti plasmavalkudega ega eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Sildenafil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesterasaasi (PDE5) (ensüüm, mis vastutab cGMP lõhustamise eest) tugev ja selektiivne inhibiitor. Lisaks sugutikorgaskehale esineb PDE5 ensüüm ka kopsuveresoontes. Seega suurendab sildenafil cGMP kontsentratsiooni kopsuveresoonte silelihasrakkudes, põhjustades vasodilatatsiooni. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võib see põhjustada kopsuveresoonte dilatatsiooni ja vähemal määral vasodilatatsiooni süsteemses vereringes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on näidatud, et sildenafil on selektiivne PDE5 suhtes. Selle toime PDE5-le on tugevam kui teistele tuntud fosfodiesterasididele. Selektiivsus PDE5 suhtes on 10 korda suurem kui PDE6 suhtes, mis on seotud fototransduktsiooni protsessiga võrkkestas. Selektiivsus PDE5 suhtes on 80 korda suurem kui PDE1 suhtes ja enam kui 700 korda suurem kui PDE 2, 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 fosfodiesterasaasi isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Sildenafil põhjustab kergelt ja mööduvat süsteemset vererõhu langust, mis enamikel juhtudel ei mõjuta kliinilist seisundit. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist süsteemse hüpertensiooniga patsientidele langes keskmine süstoolne ja diastoolne vererõhk algtaseme suhtes vastavalt 9,4 mmHg ja 9,1 mmHg. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele täheldati väiksemat vererõhku langetavat toimet (nii süstoolse kui ka diastoolse vererõhu langus oli 2 mmHg). Soovitatud annuse 20 mg kolm korda ööpäevas juures ei täheldatud süstoolse ega diastoolse vererõhu langust.

Tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordsel suukaudsel sildenafili 100 mg annusel ei olnud kliiniliselt olulist toimet EKG-le. Pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas kroonilist manustamist pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid EKG-le.

Sildenafili ühekordse suukaudse 100 mg annuse hemodünaamiliste toimete uuringus 14 raske pärgarteritõvega (*coronary artery disease*, CAD) patsiendil (vähemalt ühe pärgarteri > 70% stenoos) langesid keskmine süstoolne ja keskmine diastoolne vererõhk puhkeolekus vastavalt 7% ja 6%

võrreldes algtasemega. Keskmine süstoolne vererõhk kopsuarteris langes 9%. Sildenafil ei avaldanud toimet südame minutimahule ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud pärgarterite.

Mõnedel isikutel esines üks tund pärast sildenafili annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergeid ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnenud. Värvuste eristamisvõime niisuguse muutuse arvatav 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 dokumenteeritud varases staadiumis ealine maakula degeneratsioon, sildenafili ühekordset annust 100 mg hästi ja neil ei täheldatud olulisi muutusi nägemise kontrollimise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, imiteeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) täiskasvanud patsientidel

Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring viidi läbi 278 primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga, sidekoehaigusega seotud PAH ja pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH patsiendil. Patsiendid randomiseeriti ühte neljast järgmisest ravirühmast: platseebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg või sildenafil 80 mg, mida manustati kolm korda ööpäevas. 278 randomiseeritud patsiendist sai 277 vähemalt 1 annuse uuringuravimit. Uuringupopulatsioon koosnes 68 (25%) meessoost ja 209 (75%) naissoost isikust keskmise vanusega 49 aastat (18...81 aastat), kelle algtaseme 6-minutilise kõndimistesti distantis oli 100 kuni 450 meetrit (k.a. keskmine 344 meetrit). 175 (63%) uuringus osalenud patsiendil diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon, 84 (30%) patsiendil diagnoositi sidekoehaigusega seotud PAH ja 18 (7%) patsiendil diagnoositi pärast kaasasündinud südamerikete kirurgilist korrigeerimist tekkinud PAH. Enamikul patsientidest oli WHO klassifikatsiooni järgi II (107/277, 39%) või III funktsionaalse klassi (160/277, 58%), mis tähendab 6-minutilise kõndimisdistantsi pikkustega vastavalt 378 meetrit ja 326 meetrit; vähematel patsientidel algtasemel ka I klassi (1/277, 0,4%) või IV klassi (9/277, 3%) PAH. Patsiente, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli < 45% või vasaku vatsakese ristikiudude lühenemise määr < 0,2, ei uuritud.

Patsientide baasravile, mis hõlmas antikoagulandi, digoksiini, kaltsiumikanali blokaatori, diureetikumide või hapniku kombinatsiooni, lisati sildenafili (või platseebo). Lisaravina ei lubatud kasutada prostatsükliini, prostatsükliini analooge ja endoteliini retseptori antagonistide, samuti ei lubatud lisada täiendavalt arginiini. Patsiendid, kellel varasem ravi bosentaaniga ei olnud tulemusi andnud, arvati uuringust välja.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus 12. nädalal algtaseme suhtes. 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist täheldati kõigis kolmes sildenafili rühmas võrreldes platseeborühmaga. Platseeboga korrigeeritud 6MWD pikenedamised olid sildenafili annustega 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt 45 meetrit ($p < 0,0001$), 46 meetrit ($p < 0,0001$) ja 50 meetrit ($p < 0,0001$). Sildenafili annuste vahel ei olnud olulisi erinevusi. Suuremate annuste kasutamisel täheldati efektiivsuse paranemist patsientidel, kellel lähtetasemel 6MWD läbitud vahemaa oli < 325 meetrit (platseebo suhtes korrigeeritud paranemine vastavalt 58 meetrit, 65 meetrit ja 87 meetrit annuste korral 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas).

WHO funktsionaalse klassifikatsiooni analüüsimisel täheldati 6MWD statistiliselt olulist pikenedamist 20 mg annuse grupis. Klass II ja III puhul täheldati platseeboga korrigeeritud pikenedamisi vastavalt 49 meetrit ($p = 0,0007$) ja 45 meetrit ($p = 0,0031$).

6MWD pikenedamine ilmnes pärast 4-nädalast ravi ja see toime püsis 8. ja 12. nädalal. Patsientide alagruppides langesid tulemused üldiselt kokku nii etioloogia (primaarne ja sidekoehaigusega kaasnev PAH), WHO funktsionaalse klassi, soo, rassi, lokaliseerimise, keskmise PAP kui ka PVRI osas.

Sildenafiliga kõigi annustega ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (*mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) ja pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse (PVR) langus võrreldes platseeborühmaga. Platseebo suhtes korrigeeritud mPAP raviefekt oli sildenafiliga annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) ja -5,1 mmHg ($p < 0,0001$).

Platseebo suhtes korrigeeritud PVR raviefekt oli sildenafiliga annuste 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas korral vastavalt -178 düüni.sek/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 düüni.sek/cm⁵ ($p = 0,0017$) ja -320 düüni.sek/cm⁵ ($p < 0,0001$). PVR-i vähenemine protsentides (11,2%, 12,9%, 23,3%) pärast sildenafiliga manustamist annuses 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas 12 nädala jooksul oli proportsionaalselt suurem kui veresoonte süsteemse resistentsuse vähenemine (7,2%, 5,9%, 14,4%). Sildenafiliga toime suremusele on teadmata.

12. nädalal täheldati igas sildenafiliga annuse rühmas suuremal osal patsientidest seisundi paranemist vähemalt ühe WHO funktsionaalse klassi võrra (vastavalt 28%, 36% ja 42% patsientidest, kes said sildenafiliga annustes 20 mg, 40 mg ja 80 mg kolm korda ööpäevas) kui platseebot saanud patsientidel (7%). Vastavad riskisuhted olid 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ja 5,75 ($p < 0,0001$).

Pikaajalise elulemuse andmed varem mitteravitud populatsioonis

Uuringusse kaasatud patsiendid võisid osaleda pikaajalises jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 87% patsientidest sildenafiliga annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Algses uuringus raviti sildenafiliga kokku 207 patsienti ja nende pikaajalist elulemust hinnati minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles populatsioonis olid 1, 2 ja 3 aasta elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud vastavalt 96%, 91% ja 82%. Uuringu alguses WHO II funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientide elulemus oli 1, 2 ja 3 aasta möödudes vastavalt 99%, 91% ja 84% ning WHO III funktsionaalsesse klassi kuulunud patsientidel vastavalt 94%, 90% ja 81%.

Efektiivsus PAH-iga täiskasvanud patsientidel (kasutatuna kombinatsioonis epoprostenooliga)

Randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud uuring viidi läbi 267 PAH patsiendil, kes said stabiilselt intravenoosselt epoprostenooli. PAH patsiendid hõlmasid primaarse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (212/267, 79%) ja sidekoehaigusega seotud PAH patsiente (55/267, 21%). Enamik patsiente kuulus enne ravi algust WHO II funktsionaalsesse klassi (68/267, 26%) või III klassi (175/267, 66%), mõned patsiendid kuulusid I klassi (3/267, 1%) või IV klassi (16/267, 6%), mõne patsiendi puhul (5/267, 2%) ei olnud WHO funktsionaalne klass teada. Kasutamisel koos intravenoosse epoprostenooliga randomiseeritud patsiendid platseebo- või sildenafiliga rühmadesse (fikseeritud annuse tiitrimisega alates 20 mg kuni 40 mg ja seejärel 80 mg kolm korda ööpäevas vastavalt talutavusele).

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli 6-minutilise kõndimisdistantsi muutus 16. nädalal algtaaseme suhtes. Sildenafiliga rühmas täheldati 6-minutilise kõndimisdistantsi statistiliselt olulist pikenemist võrreldes platseeborühma tulemustega. Sildenafiliga rühmas täheldati platseeboga korrigeeritud kõndimisdistantsi keskmist pikenemist 26 meetrit (95% CI: 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Patsientidel, kelle algne käimisdistants oli ≥ 325 meetrit, oli raviefekt 38,4 meetrit sildenafiliga kasuks; patsientidel, kelle algne käimisdistants oli < 325 , oli raviefekt 2,3 meetrit platseebo kasuks. Primaarse kopsuarteri hüpertensiooniga patsientidel oli raviefekt 31,1 meetrit võrreldes 7,7 meetriga patsientidel, kelle kopsuarteri hüpertensioon oli seotud sidekoehaigusega. Erinevus nende randomiseeritud alarühmade vahel võib olla tekkinud juhuslikult, arvestades nende valimi piiratud suurust.

Sildenafiliga ravitud patsientidel saavutati statistiliselt oluline kopsuarteri keskmise vererõhu (mPAP) langus võrreldes platseeborühma tulemustega. Platseeboga korrigeeritud keskmine raviefekt oli sildenafiliga rühmas -3,9 mmHg (95% CI: -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Aeg kliinilise halvenemiseni oli uuringu teisene tulemusnäitaja, mida määratleti kui aega randomiseerimisest esimese kliinilise halvenemise sündmuseni (surm, kopsutransplantatsioon, ravi alustamine bosentaaniga või seisundi kliiniline halvenemine, mis nõudis epoprostenooli ravi muutmist). Ravi sildenafiliga pikendas platseeboga võrreldes oluliselt aega PAH kliinilise halvenemiseni ($p = 0,0074$). Kliinilise halvenemise sündmuse täheldati 23 isikul platseeborühmas (17,6%) võrreldes 8 isikuga sildenafiliga rühmas (6,0%).

Pikaajalise elulemuse andmed epoprostenooli täiendava ravi uuringus

Epoprostenooli täiendava ravi uuringus osalenud patsientidel oli võimalus jätkata pikaajalises avatud jätku-uuringus. 3 aasta pärast sai 68% patsientidest sildenafili annuses 80 mg kolm korda ööpäevas. Esialgses uuringus raviti sildenafili kokku 134 patsienti ja nende pikaajalist elulemust jälgiti minimaalselt 3 aasta jooksul. Selles patsientide populatsioonis olid Kaplan-Meieri 1., 2. ja 3. aasta elulemuse hinnangud vastavalt 92%, 81% ja 74%.

Efektiivsus ja ohutus täiskasvanud PAH patsientidel (kombineeritud kasutamisel bosentaaniga)

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 103 PAH (WHO FC II ja III) isikut, kliiniliselt stabiilset patsienti, keda oli bosentaaniga ravitud minimaalselt kolm kuud. PAH patsientide hulka kuulusid primaarse PAH ja sidekoehaigusega seotud PAH patsiendid. Patsiendid randomiseeriti platseebo või sildenafili rühma (20 mg kolm korda ööpäevas), kus anti lisaks ka bosentaani (62,5...125 mg kaks korda ööpäevas). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli 6MWD muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Tulemused näitavad, et erinevused 6MWD keskmises muutuses võrreldes algtasemega ei olnud 20 mg sildenafili rühma ja platseebo rühma vahel olulised: vastavalt 13,62 m (95% CI: -3,89 kuni 31,12) ja 14,08 m (95% CI: -1,78 kuni 29,95).

Primaarse PAH ja sidekoehaigusega seotud PAH patsientidel täheldati 6MWD tulemustes erinevusi. Primaarse PAH isikutel (67 isikut) oli keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafili rühmas 26,39 m (95% CI: 10,70 kuni 42,08) ja platseeborühmas 11,84 m (95% CI: -8,83 kuni 32,52). Samas oli sidekoehaigusega seotud PAH isikutel (36 isikut) keskmine muutus võrreldes algtasemega sildenafili rühmas -18,32 m (95% CI: -65,66 kuni 29,02) ja platseeborühmas 17,50 m (95% CI: -9,41 kuni 44,41).

Kokkuvõttes olid kahe ravirühma (sildenafil koos bosentaaniga vs. ainult bosentaan) kõrvaltoimed üldiselt sarnased ja kooskõlas sildenafili monoterapia teadaoleva ohutusprofiiliga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kokku 234 isikut vanuses 1...17 aastat raviti randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega erinevate annustega uuringus. Osalejate (38% mees- ja 62% naissoost) kehakaal oli ≥ 8 kg ja neil esines primaarne pulmonaalne hüpertensioon (PPH) [33%] või pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) sekundaarselt kaasasündinud südamehaigusele (süsteemne-pulmonaalne šunt 37%, kirurgiliselt opereeritud 30%). Selles uuringus olid 63 patsienti 234-st (27%) alla 7 aasta vanad (sildenafili väike annus = 2; keskmine annus = 17; suur annus = 28; platseebo = 16) ja 171 patsienti 234-st (73%) olid 7-aastased või vanemad (sildenafili väike annus = 40; keskmine annus = 38; suur annus = 49; platseebo = 44). Enamik osalejaid kuulus uuringu algul WHO I funktsionaalsesse klassi (75/234, 32%) või II funktsionaalsesse klassi (120/234, 51%), vähem patsiente kuulus III funktsionaalsesse klassi (35/234, 15%) või IV funktsionaalsesse klassi (1/234, 0,4%); mõnede patsientide (2/234, 1,3%) WHO funktsionaalne klass ei olnud teada.

Patsiendid ei olnud saanud spetsiifilist PAH ravi ning prostatsükliini, prostatsükliini analoogide ja endoteliini retseptori antagonistide kasutamine ei olnud uuringus lubatud, samuti ka arginiinilisandid, nitraadid, alfablokaatorid ja tugevad CYP450 3A4 inhibiitorid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata lastel 16-nädalase kroonilise ravi efektiivsust suukaudse sildenafili rühma, et parandada koormustaluvust, mida hinnati kardiopulmonaalse koormustestiga (*Cardiopulmonary Exercise Test*, CPET) nendel, kes arenguliselt olid võimelised testi sooritama ($n = 115$). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid hemodünaamika jälgimine, sümptomite hindamine, WHO funktsionaalne klass, foonravi muutus ja elukvaliteedi mõõdikud.

Osalejad määrati ühte kolmest sildenafiliil ravirühmast: kolm korda päevas manustatava väikese (10 mg), keskmise (10...40 mg) või suure (20...80 mg) sildenafiliil annuse rühma või platseeborühma. Tegelikud rühmas manustatud annused sõltusid kehakaalust (vt lõik 4.8). Osalejate suhtarv, kes said uuringu alguses toetavat ravi (antikoagulandid, digoksiin, kaltsiumikanalite blokaatorid, diureetikumid ja/või hapnik), oli sarnane kombineeritud sildenafiliil ravirühmas (47,7%) ja platseeborühmas (41,7%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus maksimaalse VO_2 väärtuses uuringu algusest kuni 16. nädalani, hinnatuna CPET-ga kombineeritud annuserühmades (tabel 2). Kokku 106 osalejat 234-st (45%) sai hinnata CPET-ga. Need olid lapsed vanuses ≥ 7 aastat ja arenguliselt võimelised testi sooritama. Lapsed vanuses alla 7 aasta (sildenafiliil kombineeritud annus = 47, platseebo = 16) olid hinnatavad ainult teiseste tulemusnäitajate osas. Maksimaalse tarbitud hapnikumahu (VO_2) väärtused uuringu alguses olid võrreldavad sildenafiliil ravirühmades (17,37...18,03 ml/kg/min) ja veidi kõrgemad platseeborühmas (20,02 ml/kg/min). Põhianalüüsi tulemused (kombineeritud ravirühmad *versus* platseebo) ei olnud statistiliselt olulised ($p = 0,056$) (vt tabel 2). Hinnanguline erinevus keskmise sildenafiliil annuse ja platseebo vahel oli 11,33% (95% CI: 1,72 kuni 20,94) (vt tabel 2).

Tabel 2. Maksimaalse VO_2 platseebokorrigeeritud protsentuaalne muutus võrreldes esialgsega aktiivse ravirühma alusel

Ravirühm	Hinnanguline erinevus	95% usaldusintervall
Väike annus (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Keskmine annus (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Suur annus (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Kombineeritud annuserühmad (n=77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19; 15,60

n = 29 platseeborühmas

Hinnangud põhinevad ANCOVA-l ja on kohandatud kaasmuutujatele (esialgne maksimaalne VO_2 , etioloogia ja kehakaalu rühm)

Täheldati pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse indeksi (PVRI) ja keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu (mPAP) annusega seotud paranemist. Nii sildenafiliil keskmise kui ka suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes PVRI vähenemist vastavalt 18% (95% CI: 2% kuni 32%) ja 27% (95% CI: 14...39%), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (2% erinevus). Sildenafiliil keskmise ja suure annuse rühmad näitasid platseeboga võrreldes mPAP muutust võrreldes esialgsega vastavalt -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) ja -7,3mm Hg (95% CI: -12,4, -2,1), samas kui väikese annuse rühmas ei esinenud olulist erinevust võrreldes platseeboga (erinevus 1,6 mmHg). Võrreldes platseeboga täheldati kardiaalse indeksi paranemist kõigis kolmes sildenafiliil rühmas: 10%, 4% ja 15% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas.

Funktsionaalse klassi olulist paranemist võrreldes platseeboga näidati ainult sildenafiliil suure annuse puhul. Sildenafiliil väikese, keskmise ja suure annuse rühmade riskisuhted võrreldes platseeboga olid vastavalt 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69) ja 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

Pikaajalised jätku-uuringu andmed

Lühiajalises platseebokontrolliga uuringus ravitud 234 lapsest kaasati 220 uuritavat pikaajalisse jätku-uuringusse. Lühiajalises uuringus platseeborühma kuulunud patsiendid määrati randomiseerimise teel sildenafiliil ravile; isikud, kes kaalusid ≤ 20 kg, kaasati keskmise või suure annusega rühmadesse (1:1) ning uuritavad, kes kaalusid > 20 kg, määrati väikse, keskmise või suure annuse rühmadesse (1:1:1). Sildenafiliil saanud 229 lapsest kuulusid 55, 74 ja 100 last vastavalt väikse, keskmise ja suure annuse rühmadesse. Lühi- ja pikaajalise kestusega uuringutes varieerus uuringu osalejate ravi kogukestus pimemenetluse algusest 3 kuni 3129 päevani. Sildenafiliil ravirühmas oli sildenafiliil ravi keskmine kestus 1696 päeva (välja arvatud 5 osalejat, kes said pimemenetlusel platseebot ja keda ei ravitud pikaajalises jätku-uuringus).

Patsientidel kehakaaluga > 20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang Kaplan-Meieri järgi 3. aastal 94%, 93% ja 85% vastavalt väikese, keskmise ning suure annuse rühmas; patsientidel kehakaaluga

≤ 20 kg uuringu alguses oli elulemuse hinnang 94% ja 93% vastavalt keskmise ning suure annuse rühmas (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Uuringu käigus teatati kokku 42-st surmajuhtumist ravi ajal või elulemuse jälgimise osana. 37 surmajuhtu esines enne andmete jälgimise komitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) otsust tiitrida madalamaks sildenafili annuseid, mis põhines ebaproportsionaalsel suremusnäitaja muutusel sildenafili annuse suurendamisel. Nendest 37 surmajuhtumist oli surmade arv (%) väikese, keskmise ja suure sildenafili annusega rühmas vastavalt 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) ja 22/100 (22%). Lisaks teatati 5 surmajuhtumist hiljem. Surma põhjused olid seotud PAH-ga. PAH lastele ei tohi soovitatavast annusest suuremaid annuseid manustada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksimaalset VO₂ hinnati 1 aasta pärast platseebokontrolliga uuringu algust. Neist sildenafiliga ravitud osalejaist, kes olid arenguliselt võimelised sooritama CPET-d, ei esinenud 59 isikul 114-st (52%) mingit maksimaalse VO₂ mahu vähenemist võrreldes sildenafili ravi algusega. Samamoodi olid 191 isikul 229-st (83%), kes said sildenafili, 1 aasta pärast tehtud hindamisel WHO funktsionaalne klass säilinud või paranenud.

Vastsündinu persisteeriv pulmonaalhüpertensioon

Randomiseeritud topeltblindas kaheharulises paralleelgrupiga platseebokontrolliga kliinilises uuringus osales 59 vastsündinut persisteeriva pulmonaalhüpertensiooniga (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) või hüpoksilise hingamispuudulikkusega (*hypoxic respiratory failure*, HRF) ja PPHN riskiga, kus hapnikuindeks (*oxygenation index*, OI) on > 15 ja < 60. Esmaseks eesmärgiks oli hinnata intravenoosse (IV) sildenafili efektiivsust ja ohutust lisatuna inhaleeritavale lämmastikoksiidile, võrreldes ainult lämmastikoksiidi kasutamisega.

Esmasteks kaastulemusnäitajateks olid ravi ebaõnnestumise määr, määratletud kui PPHN-ile suunatud täiendava ravi vajadus, kehavälise membraanoksügenatsiooni (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) vajadus või surm uuringu ajal; ja iNO-ravi kestus pärast IV uuringuravimiga alustamist patsientidel, kellel ravi õnnestus. Ravi ebaõnnestumise määra erinevus ei olnud kahe ravirühma vahel statistiliselt oluline (vastavalt 27,6% ja 20,0% iNO + IV sildenafili rühmas ja iNO + platseeborühmas). Patsientide puhul, kelle ravi ei ebaõnnestunud, oli iNO-ravi keskmine kestus pärast IV uuringuravimi alustamist kahes ravirühmas sama, ligikaudu 4,1 päeva.

Raviga kaasnenud kõrvaltoimetest ja tõsistest kõrvaltoimetest teatati vastavalt 22 (75,9%) ja 7 (24,1%) patsiendil iNO + IV sildenafili ravirühmas ning vastavalt 19 (63,3%) ja 2 (6,7%) patsiendil iNO + platseeborühmas. Kõige sagedamini teatatud raviga kaasnenud kõrvaltoimeteks olid hüpotensioon (8 [27,6%] patsiendil), hüpokaleemia (7 [24,1%] patsiendil), aneemia ja ravimi ärajätusündroom (4 [13,8%] patsiendil) ja bradükardia (3 [10,3%] patsiendil) iNO + IV sildenafili ravi rühmas ning pneumotooraks (4 [13,3%] patsiendil), aneemia, tursed, hüperbilirubineemia, C-reaktiivse valgusisalduse tõus ja hüpotensioon (3 [10,0%] patsiendil) iNO + platseebo ravirühmas (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafilil imendub kiiresti. Maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon saabub suukaudsel manustamisel tühja kõhuga 30...120 minutiga (mediaan 60 minutit). Keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on 41% (vahemik 25...63%). Pärast sildenafili suukaudset manustamist kolm korda ööpäevas suurenevad AUC ja C_{max} annusega proportsionaalselt annusevahemikus 20...40 mg. Pärast suukaudse annuse 80 mg kolm korda ööpäevas manustamist täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni suurenemist enam kui annusega proportsionaalselt. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli sildenafili biosaadavus pärast annuse 80 mg kolm korda ööpäevas suukaudset manustamist keskmiselt 43% (90% CI: 27%...60%) suurem võrreldes väiksemate annustega.

Kui sildenafili võetakse koos toiduga, väheneb imendumiskiirus: T_{max} saabumise aeg hilineb keskmiselt 60 minutit ja C_{max} väheneb keskmiselt 29%, kuid imendumismäär see oluliselt ei mõjutanud (AUC vähenes 11%).

Jaotumine

Sildenafili keskmine jaotusruumala (V_{ss}) tasakaalukontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast sildenafili annuse 20 mg kolm korda ööpäevas suukaudset manustamist on sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis ligikaudu 113 nanogrammi/ml. Sildenafilil ja selle peamine veres ringlev N-desmetüülmetaboliit on ligikaudu 96% ulatuses seondunud plasmavalkudega. Seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Sildenafilil metaboliseeritakse peamiselt maksa mikrosomaalsete isoensüümide CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (vähemtähtis rada) kaudu. Peamine veres ringlev metaboliit tekib sildenafili N-desmetüülimise teel. Sellel metaboliidil on selektiivsuse profiil fosfodiesterasidide suhtes samasugune kui sildenafililil ja toime PDE5-le *in vitro* ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafililil. N-desmetüülmetaboliit metaboliseerub omakorda terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel on N-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 72% sildenafili omast, pärast 20 mg manustamist kolm korda ööpäevas (36% sellest langeb sildenafili farmakoloogilise toime arvele). Edasine toime efektiivsusele on teadmata.

Eritumine

Sildenafili kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalse faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafilil peamiselt metaboliitidena väljaheitena (ligikaudu 80% manustatud suukaudsest annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% manustatud suukaudsest annusest).

Farmakokineetika erinevates patsiendirühmades

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased või vanemad) vabatahtlikel täheldati sildenafili kliirensi vähenemist, mille väljenduseks oli sildenafili ja selle aktiivse N-desmetüülmetaboliidi ligikaudu 90% võrra suurem plasmakontsentratsioon kui noorematel (18...45-aastased) tervetel vabatahtlikel. Tingituna verevalkudega seondumise ealistest iseärasustest oli vastava vaba sildenafili plasmakontsentratsiooni tõus ligikaudu 40%.

Neerupuudulikkus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) vabatahtlikel ei täheldatud sildenafili ühekordse suukaudse annuse 50 mg manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) vabatahtlikel vähenes sildenafili kliirens, mille tulemuseks oli AUC ja C_{max} keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes sama vanade normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega. Peale selle suurenesid raske neerukahjustusega isikute N-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 200% ja 79% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega.

Maksapuudulikkus

Kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (Child-Pugh' klass A ja B) vähenes sildenafili kliirens, mille tulemusena suurenes AUC (85%) ja C_{max} (47%) võrreldes samas vanuses maksakahjustuseta vabatahtlikega. Lisaks suurenesid tsirroosiga isikutel N-desmetüülmetaboliidi AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 154% ja 87% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega. Sildenafili farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli uuritud annusevahemikus 20...80 mg kolm korda ööpäevas keskmine plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis 20...50% suurem võrreldes tervete vabatahtlikega. C_{min} kahekordistus võrreldes tervete vabatahtlikega. Mõlemad leiud näitavad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel sildenafili väiksemat kliirensit ja/või suuremat suukaudset biosaadavust võrreldes tervete vabatahtlikega.

Lapsed

Laste kliinilistes uuringutes osalenud patsientide farmakokineetilise profiili analüüsis on näidatud, et kehakaal ennustab hästi ravimi ekspositsiooni lastel. Sildenafili plasmakontsentratsiooni poolväärtusaja väärtused olid vahemikus 4,2...4,4 tundi kehakaalu vahemiku 10...70 kg puhul ega näidanud mingeid erinevusi, mis oleksid kliiniliselt olulised. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 20 mg sildenafili annust hinnanguliselt 49 nanogrammi/ml, 104 nanogrammi/ml ja 165 nanogrammi/ml vastavalt 70 kg, 20 kg ning 10 kg kaalunud patsientidel. C_{max} oli pärast suukaudselt manustatud üksikut 10 mg sildenafili annust hinnanguliselt 24 nanogrammi/ml, 53 nanogrammi/ml ja 85 nanogrammi/ml vastavalt 70 kg, 20 kg ning 10 kg kaalunud patsientidel. T_{max} oli hinnanguliselt ligikaudu 1 tund ja peaaegu sõltumatu kehakaalust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Rottide järglastel, kes pre- ja postnataalselt said sildenafili 60 mg/kg, täheldati pesakonna suuruse vähenemist, järglaste väiksemat kehamassi 1. päeval ja 4-päevase elulemuse vähenemist ekspositsioonide juures, mis olid ligikaudu 50 korda suuremad kui oletatav ekspositsioon inimesel annusega 20 mg kolm korda ööpäevas. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid sellise ekspositsiooni juures, mida loeti inimese maksimaalsest ekspositsioonist palju suuremaks, mis näitab selle vähest tähtsust kliinilisel kasutamisel.

Katseloomadel ei täheldatud kliinilise kasutamise suhtes võimaliku tähtsusega kõrvaltoimeid kliiniliselt olulise ekspositsioonitaseme juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 6000
Talk
Titaandioksiid (E171)

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

PVC/PVdC-alumiinium blisterid või perforeeritud üksikannuse blisterid, mis sisaldavad 30, 90, 90x1 või 300 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5 Haarlem
2031GA
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

923516

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.11.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2021