

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sempavox 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg sildenafili (tsitraadina).

INN. *Sildenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Sempavox 100 mg tablett on helesinine ümmargune, kergelt täpiline tablett, mille mõlemal küljel on ristikujuline poolitusjoon ja ühel küljel on surutrükk „100“.

Läbimõõt: 12,5 mm

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Sildenafili efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (vanus \geq 65) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens = 30...80 ml/min) juhendatakse alalõigus „Kasutamine täiskasvanutel“ toodud

annustamise soovitudest.

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

Maksakahjustus

Kuna maksafunktsiooni kahjustusega (nt maksatsirroos) patsientidel on sildenafili kliirens vähenenud, tuleb kaaluda 25 mg annuse kasutamist. Taluvusest ja efektiivsusest olenevalt võib annust vajadusel järk-järgult suurendada 50 mg kuni 100 mg-ni.

Lapsed

Sildenafilil ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele.

Kasutamine koos teiste ravimitega

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

Posturaalse hüpotensiooni võimaliku tekkimise minimeerimiseks alfablokaatorravi saavatel patsientidel tuleb enne sildenafiliravi alustamist patsientide alfablokaatorravi stabiliseerida. Lisaks sellele tuleks kaaluda sildenafili 25 mg algannuse kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

Kui tableti tervelt allaneelamine on raskendatud, võib tableti osadeks jagada. Kõik osad tuleb võtta korraga (või üksteise järel), samal ajal.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Seoses sildenafili teadaoleva toimega lämmastikoksiid/ tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) metabolismirajale (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafilil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet ning seetõttu on vastunäidustatud selle manustamine patsientidele, kes kasutavad lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit) või mis tahes vormis nitraate.

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

Erektsioonihäirete raviks mõeldud preparaate, sh sildenafili, ei tohi kasutada meestel, kellele seksuaalne tegevus ei ole soovitatav (nt patsientidel, kellel on rasked südame-veresoonkonna haigused nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkus).

Sildenafilil on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (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 alarühmades, mistõttu selle kasutamine nimetatud patsientidel on vastunäidustatud: maksafunktsiooni raske kahjustus, hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg), anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt ja teadaolevad pärilikud degeneratiivsed silma võrkkesta haigused, nt *retinitis pigmentosa* (vähestel neist patsientidest on silma võrkkesta fosfodiesterasaaside geneetilised häired).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erektsioonihäire diagnoosimiseks ja selle võimalike põhjuste kindlakstegemiseks tuleb võtta põhjalik

meditsiiniline anamnees ja teha kehaline läbivaatus enne, kui saab otsustada farmakoloogilise ravi otstarbekuse üle.

Kardiovaskulaarne risk

Enne mis tahes ravi määramist erektsioonihäire puhul peab arst hindama patsiendi südameveresoonkonna seisundit, sest seksuaaltegevusega on seotud teatud kardiaalne risk. Sildenafilil on vasodilatatoorsed omadused, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafili väljakirjutamist peab arst hindama, kas sellised vasodilatatoorsed toimed, eriti kombinatsioonis seksuaalse tegevusega, võivad teatud haiguste või haigusseisunditega patsientidele avaldada ebasoodsat mõju. Vasodilatatoorse toime suhtes on tundlikumad patsiendid, kellel esineb vere väljavoolu takistus südame vasakust vatsakesest (nt aordi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia) ja patsiendid, kellel on harvaesinev mitme organsüsteemi atroofia sündroom, mis väljendub vererõhu autonoomse kontrollsüsteemi tõsise kahjustusena.

Sildenafilil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses sildenafili kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, sealhulgas müokardiinfarktist, ebastabiilsest stenokardiast, kardiaalsest äkksurmast, ventrikulaarsest arütmias, tserebrovaskulaarsest hemorraagiast, transitoorsest isheemilisest atakist, hüper- ja hüpotensioonist. Enamikul, aga mitte kõigil neist patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiaalsed 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 mõne muu teguriga.

Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid, sh sildenafili, tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi) või patsientidel, kellel esinevad seisundid, mis võivad luua eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

Turuletulekujärgselt on teatatud sildenafili kasutamisega kaasnevast pikaajalisest erektsioonist ja priapismist. Kui erektsioon püsib kauem kui 4 tundi, peab patsient kohe pöörduma arsti poole. Kui priapismi ei ravita kohe, võib selle tulemusena tekkida peenise koekahjustus ja erektsioonivõime püsiv kadumine.

Samaaegne kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitoritega või teiste erektsioonihäirete ravimitega
Sildenafilil ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste PDE5 inhibiitoritega või teiste sildenafili sisaldavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni 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 mitteameritiilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest spontaanselt ja vaatlusuringutest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et äkki tekkiva nägemishäire korral tuleb lõpetada sildenafili võtmine ja pidada kohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga

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

Samaaegne kasutamine koos alfablokaatoritega

Ettevaatusega tuleb sildenafilil manustada patsientidele, kes tarvitavad alfablokaatoreid, 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 sildenafililravi

alustamist alfablokaatorraviga hemodünaamiliselt stabiliseerima. Tuleb kaaluda sildenafilravil alustamist annusega 25 mg (vt lõik 4.2). Lisaks peavad arstid ütlema patsiendile, mida teha posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Toime verejooksudele

Inimese trombotsüütide uuringud on näidanud, et sildenafil võib *in vitro* naatriumnitroprussiidil antiagregatoorset toimet. Sildenafili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele puuduvad andmed. Seetõttu peaks sildenafili nendele patsientidele määrama ainult pärast oodatava kasu / võimaliku riski hoolikat hindamist.

Naised

Sildenafil ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju sildenafilile

In vitro uuringud

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

In vivo uuringud

Kliiniliste uuringute andmete populatsioonifarmakokineetiline analüüs näitas sildenafili kliirensi vähenemist CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, erütromütsiin, tsimetidiin) koosmanustamisel. Ehkki nimetatud patsientidel täheldati kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, tuleb sildenafili samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega siiski kaaluda ravi alustamist sildenafili 25 mg annusega.

Sildenafil (100 mg ühekordne annus) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiriga (äärmiselt tugeva toimega P450 inhibiitor) selle plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (ritonaviiri manustati 500 mg kaks korda ööpäevas) 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 võrreldes kontsentratsiooniga ligikaudu 5 ng/ml, mis saadi sildenafili manustamisel üksinda. Saadud tulemus on kooskõlas ritonaviiri väljendunud koostoimega paljude P450 substraatidega. Sildenafil ritonaviiri farmakokineetikat ei mõjutanud. Farmakokineetilise uuringu tulemustest lähtuvalt ei ole sildenafili ja ritonaviiri koosmanustamine 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.

Sildenafil (100 mg ühekordne annus) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiriga (CYP3A4 inhibiitor) selle plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (sakvinaaviiri manustati 1200 mg kolm korda ööpäevas) täheldati sildenafili C_{max} -i 140%-list ja AUC 210%-list suurenemist. Sildenafil sakvinaaviiri farmakokineetikat ei mõjutanud (vt lõik 4.2). Võib eeldada, et tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt ketokonasool ja itrakonasool) on tugevam toime.

Kui ühekordne sildenafili annus 100 mg 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) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni 56%-list suurenemist.

Greipfruudimahl kui nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat suurenemist.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiidi/alumiiniumhüdroksiidi) ühekordne annus ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Ehkki spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud kõigi allpool nimetatud ravimitega, ei leitud populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsimisel mõju sildenafili farmakokineetikale selle samaaegsel ravimisel koos CYP2C9 inhibiitoritega (nt tolbutamiid, varfariin, fenütoin), CYP2D6 inhibiitoritega (nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid), tiasiidide ja sarnaste diureetikumidega, lingudiureetikumide ja kaaliumi säästvate diureetikumidega, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, kaltsiumikanali blokaatoritega, beeta-adrenoretseptorite antagonistidega ja CYP450 metabolismi indutseerijatega (näiteks rifampitsiin, barbituraadid). Tervete meessoost vabatahtlike uuringus põhjustas tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (125 mg kaks korda ööpäevas) endoteeliini antagonist 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 rifampini samaaegne manustamine põhjustab sildenafili plasmakontsentratsiooni suuremat vähenemist.

Nicorandil on kaaliumikanali aktivaatori ja nitraadi hübriid. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik olulise koostoime tekkimine 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 maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas on soovitatavate annuste kasutamisel ligikaudu 1 mikroM, on ebatõenäoline, et sildenafilil mõjutab nimetatud isoensüümide substraatide kliirensit.

Puuduvad andmed sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofülliin ja 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 lisaangus. 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 alfablokaatorravi, 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 alfablokaatorit doksasosiini (4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (25 mg, 50 mg või 100 mg) samaaegselt patsientidele, kellel oli healoomuline eesnäärme hüperplaasia (BPH), mida stabiliseeriti doksasosiinraviga. Nendes uuringugruppides täheldati lamavas asendis vererõhu täiendavat langust keskmiselt vastavalt 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ning püsti asendis täheldati vererõhu täiendavat langust keskmiselt vastavalt 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kui sildenafili ja doksasosiini manustati samaaegselt stabiilisel doksasosiinravil olevatele patsientidele, teatati harva patsientidest, kellel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Teated hõlmasid sümptomitena uimasust ja pearinglust, kuid mitte süngoopi.

Sildenafil (50 mg) koosmanustamisel tolbutamiidiga (250 mg) või varfariiniga (40 mg), mida mõlemad metaboliseerib CYP2C9, ei täheldatud märkimisväärset koostoimet.

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

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

Järgmiste antihüpertensiivsete ravimite klasside andmete summeerimisel, kuhu kuuluvad diureetikumid, beetablokaatorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, vasodilataatorid ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid, 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 (100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Vastav diastoolse vererõhu täiendav langus oli 7 mmHg. 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 (100 mg) ei mõjutanud HIV proteaasi inhibiitorite sakvinaaviiri ja ritonaviiri (CYP3A4 substraadid) tasakaalukontsentratsiooni staadiumi farmakokineetikat.

Tervetel meessoost vabatahtlikel põhjustas tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda ööpäevas) manustatud sildenafil bosantaani (125 mg kaks korda päevas) AUC suurenemise 49,8% võrra ja C_{max} suurenemise 42% võrra.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Sildenafil ei ole näidustatud 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 mitte mingeid märkimisväärseid kahjulikke toimeid.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Kuna 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 sildenafilile.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõrvaltoimete tabel

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 sildenafilirühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Registreeritud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus kontrolliga kliinilistes uuringutes on suurem kui platseeborühmas ja turuletulekujärgelt teatatud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Riniit	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Somnoletsus, hüpesteesia	Tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk krambid* korduvad krambid,* süngoop

Silma kahjustused		Värvinägemishäired* *, nägemishäired, ähmane nägemine	Pisaravoolu häired***, silma valu, fotofoobia, fotopsia, silma hüpereemia, nägemise eredus, konjunktiviit	Mittearteriitiline nägemisnärv eesmise 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, silmaaugude tursed, skleera värvuse
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, tinnitus	Kurtus
Südamehäired			Tahhükardia, palpitatsioonid	Kardiaalne äkkisurm,* müokardi infarkt, ventrikulaarne arütmia,* kodade fibrillatsioon, ebastabiilne stenokardia
Vaskulaarsed häired		Õhetus, kuumahood	Hüpertensioon, hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus	Ninaverejooks Ninaurgete kinnisus	Kõripitsitus, ninaturse, ninakuivus

Seedetrakti häired		liveldus, düspepsia,	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, valu ülakõhus, suukuivus	Suu hüpesteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Nahalööve	Stevensi-Johnsoni sündroom, * toksiline epidermaalne nekrolüüs*
Lihaste, luustiku 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	Ärritus
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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes, milles vabatahtlikele manustati ühekordse annusena kuni 800 mg sildenafili, täheldati samu kõrvaltoimeid kui väiksemate annuste kasutamisel, kuid kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olid suurenenud. Sildenafili annus 200 mg ei suurendanud preparaadi tõhusust, küll aga tõi endaga kaasa kõrvaltoimete (peavalu, nahaõhetus, pearinglus, düspepsia, ninakinnisus, nägemishäire) esinemissageduse suurenemise.

Üleannustamise korral rakendatakse vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Neerudialüüs eeldatavalt 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. Koostoimes seksuaalse stimulatsiooniga taastab see häirunud erektiilse funktsiooni peenise verevoolu suurendamise teel.

Erektsiooni esile kutsuvasse 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 fosfodiesteri (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 (NO) kavernooskeha lõõgastavat toimet. Kui NO/cGMP metabolismirada aktiveerub (nt 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 fosfodiesteri 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 fosfodiesteri isovorm, mis on seotud südame kontraktiilsuse kontrollimisega).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Et hinnata ajalisi piire, mille vältel sildenafil pärast sissevõtmist vastusena seksuaalsele stimulatsioonile erektsiooni esile kutsub, viidi läbi kaks spetsiaalselt kavandatud kliinilist uuringut. Peenise pletüsmograafilises uuringus (RigiScan) oli mediaanaeg, mille vältel saavutati tühja kõhuga uurimisel vähemalt 60%-lise suguti kõvastumise astmega erektsioon (piisav seksuaalvahekorraks), 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. Vastav diastoolse vererõhu muutus lamavas asendis oli 5,5 mmHg. Sildenafili vererõhku langetav toime on kooskõlas sildenafili vasodilatatoorse toimega, tõenäoliselt veresoonte silelihaste cGMP sisalduse suurendamise tõttu. Sildenafili ühekordse suukaudse manustamise korral tervetele vabatahtlikele (annuses kuni 100 mg) ei täheldatud EKG-s kliiniliselt olulisi muutusi.

Sildenafil ühekordse annuse 100 mg hemodünaamiliste toimete uuringus 14-l raske südame isheemiatõvega haigel (CAD) (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 suurust ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud koronaarterite.

Topeltpimedas platseebokontrolliga füüsilise koormuse taluvuse uuringus hinnati 144 erektsioonihäirega 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 stenokardiahoov vallandumiseni.

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

Sildenafili ühekordsete 100 mg suukaudsete annuste manustamine tervetele vabatahtlikele spermatooside liikuvust ega morfoloogiat ei mõjutanud (vt lõik 4.6).

Täiendav informatsioon kliiniliste uuringute kohta

Kliinilistes uuringutes manustati sildenafili enam kui 8000 patsiendile vanuses 19...87 aastat. Neis uuringutes olid esindatud järgmised patsientide rühmad: eakad (19,9%), hüpertensiooniga (30,9%), suhkurdiabeediga (20,3%), südame isheemiatõvega (5,8%), hüperlipideemiga (19,8%), seljaaju vigastusega (0,6%), depressiooniga (5,2%), eesnäärme transuretraalse reseksiooni (3,7%) või radikaalse prostatektoomia läbi teinud (3,3%) patsiendid. Järgnevalt nimetatud patsientide rühmad ei olnud piisaval määral esindatud või neid ei lülitatud uuringutesse:

vaagnapiirkonna operatsiooni või kiiritusravi anamneesiga, raske neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega ja teatud südameveresoonekonna haigusseisunditega patsiendid (vt lõik 4.3).

Fikseeritud annusega uuringutes oli patsientide osakaal, kelle hinnangul sildenafili parandas nende erektsiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25%-ga platseebogrupis. Kontrollitud uuringutes oli sildenafilist tingitud ravi katkestamise määr madal ning platseeborühmaga sarnane. Kõigi uuringute summaarsetel andmetel teatasid alltoodud patsientide rühmad sildenafili kasutamisel erektsiooni paranemisest: 84% psühhogeense erektsioonihäirega patsientidest, 77% segatüüpi erektsioonihäirega patsientidest, 68% orgaanilise erektsioonihäirega patsientidest, 67% eakatest patsientidest, 59% suhkurdiabeediga patsientidest, 69% südame isheemiatõvega patsientidest, 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 pikaajastes uuringutes.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafil imendub kiiresti. Tühja kõhu korral saabub sildenafili maksimaalne plasmakontsentratsioon 30...120 minuti (mediaan 60 minutit) jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 41% (kõikumine 25...63%). Suukaudsel manustamisel soovitatavas annustevahemikus (25...100 mg) suurenevad sildenafili AUC ja C_{max} proportsionaalselt annuse suurenemisega.

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

Jaotumine

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

Sildenafilii (100 mg ühekordne annus) saanud tervetel vabatahtlikel meestel sedastati 90 minutit pärast manustamist seemnevedelikus vähem kui 0,0002% (keskmiselt 188 ng) manustatud sildenafilii annusest.

Biotransformatsioon

Sildenafilii metaboliseerivad peamiselt maksa mikrosomaalsed isoensüümid CYP3A4 ("peamine rada") ja CYP2C9 ("kaasnev rada"). Peamine veres tsirkuleeriv metaboliit tekib sildenafilii N-demetüleerimisel. Nimetatud metaboliidil on sildenafiliiga sarnane fosfodiesteraaside selektiivsuse profiil ning toime PDE5-le *in vitro* on ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafiliilil. Metaboliidi kontsentratsioon plasmas on ligikaudu 40% sildenafilii puhul täheldatust. Metaboliit N-demetüül metaboliseerub ka ise terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi.

Eritumine

Sildenafilii kogu keha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalse faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafilii metaboliitidena peamiselt väljaheitega (umbes 80% suukaudselt manustatud annusest) ning vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% suukaudselt manustatud annusest).

Farmakokineetilised toimed erinevates patsiendirühmades

Eakad

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

Neerupuudulikkus

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

Maksapuudulikkus

Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (A- ja B-klass Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) täheldati sildenafilii kliirensi vähenemist, mille tulemuseks oli samaealiste maksafunktsiooni kahjustuseta vabatahtlikega võrreldes tõsis AUC 84% ja C_{max} 47%. Maksafunktsiooni raske kahjustusega patsientidel ei ole sildenafilii farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsetes farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse,

kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilistes uuringutes ei ole ilmnenud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
Kopovidoon
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumsahhariin (E954)
Indigokarmiin

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

Polüvinüülkloriid-Aclar/alumiiniumblister

Pakendi suurused

1, 2, 4, 8, 12 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

974518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.10.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2018