

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sildenafil Accord 50 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Sildenafil Accord 100 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### 50 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg sildenafili (tsitraadina).  
Teadaolevat toimet omav abiaine: 0,6 mg laktoosmonohüdraati.

#### 100 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg sildenafili (tsitraadina).  
Teadaolevat toimet omav abiaine: 1,2 mg laktoosmonohüdraati.

INN: *Sildenafilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

50 mg: sinised, mandlikujulised, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "50" ja mille teine külg on sile.

100 mg: sinised, mandlikujulised, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud "100" ja mille teine külg on sile.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

Sildenafilii efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Kasutamine täiskasvanutel:*

Soovitav annus on 50 mg, mis võetakse vastavalt vajadusele ligikaudu üks tund enne seksuaalvahekorda. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib annust suurendada kuni 100 mg-ni või vähendada 25 mg-ni. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 100 mg. Maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Kui Sildenafil Accord'i võetakse koos toiduga, võib toime algus võrreldes tühja kõhuga manustamisega hilineda (vt lõik 5.2).

##### *Kasutamine eakatel ( $\geq 65$ aastased):*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

*Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel:*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 30...80 ml/min) juhendatakse soovistest, mis on toodud alalõigus „Kasutamine täiskasvanutel“.

Kuna raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel on sildenafili kliirens vähenenud, tuleb kaaluda 25 mg annust. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib annust suurendada 50 mg-ni ja 100 mg-ni.

*Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel:*

Kuna maksakahjustusega patsientidel (näiteks maksatsirroosi korral) on sildenafili kliirens vähenenud, tuleb kaaluda 25 mg annust. Sõltuvalt toimest ja taluvusest võib vajadusel annust suurendada 50 mg-ni ja 100 mg-ni.

*Kasutamine lastel ja noorukitel:*

Sildenafil Accord ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele.

*Kasutamine koos teiste ravimitega:*

Välja arvatud ritonaviiri korral, mille kasutamine koos sildenafiliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), tuleb sildenafili samaaegselt CYP3A4 inhibiitoritega kasutataval patsientidel kaaluda algannuse 25 mg kasutamist (vt lõik 4.5).

Posturaalse hüpotensiooni võimaliku tekkimise minimeerimiseks alfablokaatorravi saavatel patsientidel peavad patsiendid enne sildenafili ravi alustamist olema stabiilsel alfablokaatorravil. Lisaks sellele tuleks kaaluda sildenafili ravi alustamist annusega 25 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Sildenafil Accord on saadaval ka 25 mg tablettidena.

## Manustamisviis

Suukaudne

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosõlas teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) metabolismiradadele (vt lõik 5.1) on leitud, et sildenafil tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet ning seetõttu on selle samaaegne manustamine koos lämmastikoksiidi doonoritega (näiteks amüülnitrit) või mis tahes vormis nitraatidega vastunäidustatud.

PDE5 inhibiitorite, sh sildenafili samaaegne manustamine koos guanülaattsüklaasi stimulaatoritega, nagu riotsiguat, on vastunäidustatud, kuna see võib potentsiaalselt põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete raviks mõeldud aineid (sealhulgas sildenafil) ei tohi manustada meestele, kellele seksuaalne tegevus ei ole soovitatav (näiteks raskete südame-veresoonkonna häiretega patsientidele, nagu ebastabiilne stenokardia või raske südamepuudulikkus).

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

Sildenafili ohutust ei ole uuritud järgmistes patsientide alagruppides, mistõttu selle kasutamine on vastunäidustatud: raske maksakahjustus, hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg), anamneesis hiljutine insult või müokardi infarkt ja teadaolevad pärilikud degeneratiivsed silma võrkkesta häired nagu

*retinitis pigmentosa* (vähestel nendest patsientidest on silma võrkkesta fosfodiesterasaaside geneetilised häired).

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

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

##### Südameveresoonkonna riskifaktorid

Enne mistahes ravi alustamist erektsioonihäire puhul peab arst eelnevalt hindama patsiendi südameveresoonkonna seisundit, sest seksuaaltegevusega on alati seotud teatud kardiaalne risk. Sildenafilil on vasodilatatoorne toime, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafili väljakirjutamist peab arst hoolikalt hindama, kas selline vasodilatatoorne toime, eriti kombinatsioonis seksuaalse tegevusega, võib teatud seisunditega patsientidele ebasoodsalt mõjuda. Vasodilataatorite suhtes on suurenenud tundlikkusega patsiendid, kellel esineb vere väljavoolu takistus südame vasakust vatsakesest (nt aordi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia) või patsiendid, kellel on tegemist sellise harvaesineva sündroomiga nagu mitme organsüsteemi atroofia, mis väljendub vererõhu autonoomse kontrollsüsteemi raske kahjustusena.

Sildenafilil Accord tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

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

##### Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud aineid (sealhulgas sildenafili) tuleb ettevaatusega kasutada 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, hulgimüeloom või leukeemia).

##### Samaaegne kasutamine koos PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäirete ravimitega

Sildenafili ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste PDE5 inhibiitorite, teiste kopsuarteri hüpertensiooni ravimitega, mis sisaldavad sildenafili (REVATIO) või teiste erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Seetõttu ei ole selliste kombinatsioonide kasutamine soovitatav.

##### Toimed nägemisele

Seoses sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite manustamisega on spontaanselt teatatud nägemishäiretest (vt lõik 4.8). Sildenafili ja teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt ja vaatlusuringutes teatatud harvaesinevast seisundist, mittearteriitiline isheemiline optiline neuropaatia (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb soovitada järsku tekkiva nägemishäire korral lõpetada Sildenafilil Accord kasutamine ja pöörduda otsekohe arsti poole (vt lõik 4.3).

##### Samaaegne kasutamine koos ritonaviiriga

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

##### Samaaegne kasutamine koos alfablokaatoritega

Ettevaatus on soovitatav sildenafili manustamisel patsientidele, kes võtavad 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 sildenafili ravi

alustamist alfablokaatorraviga hemodünaamiliselt stabiliseerima. Tuleb kaaluda sildenafili ravi alustamist annusega 25 mg (vt lõik 4.2). Lisaks peavad arstid patsientidele nõu andma, mida teha posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

#### Toime veritsusele

Inimese trombotsüütide uuringud on näidanud, et sildenafil võimendab *in vitro* naatriumnitroprussiidi antiagregatoorset toimet. Puuduvad andmed sildenafili manustamise ohutuse kohta veritsushäiretega või aktiivse peptilise haavandiga patsientidel. Seetõttu peab sildenafili ordineerima sellistele patsientidele ainult pärast kasu/riski hoolikat kaalumist.

Sildenafil Accord õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad laktoosi. Sildenafil Accord'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

#### Naised

Sildenafil Accord 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 ("peatee") ja 2C9 ("kõrvaltee"). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada sildenafili kliirensit ja nende isoensüümide indutseerijad suurendada sildenafili kliirensit.

##### *In vivo* uuringud:

Kliiniliste uuringute andmete populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas sildenafili kliirensi vähenemist manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool, erütromütsiin, tsimetidiin). Ehkki sellistel patsientidel ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, tuleb sildenafili samaaegsel manustamisel CYP3A4 inhibiitoritega siiski kaaluda 25 mg algannust.

Sildenafil (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiriga (äärmiselt tugeva toimega P450 inhibiitor) selle plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (500 mg kaks korda ööpäevas) täheldati sildenafili  $C_{max}$ -i 300%-list (4-kordset) ja AUC 1000%-list (11-kordset) suurenemist. 24 tunni möödudes oli sildenafili plasmakontsentratsioon jätkuvalt ligikaudu 200 ng/ml võrrelduna ligikaudu 5 ng/ml-ga olukorras, kus sildenafil manustati üksinda. See on kooskõlas ritonaviiri väljendunud koostoimega paljude P450 substraatidega. Sildenafil ei omanud mingit toimet ritonaviiri farmakokineetikale. Farmakokineetilise uuringu tulemustest lähtuvalt ei ole sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4), ning sildenafili maksimaalne annus ei tohi 48 tunni jooksul mitte mingil juhul ületada 25 mg.

Sildenafil (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori sakvinaaviiriga (CYP3A4 inhibiitor) selle plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (1200 mg kolm korda ööpäevas) täheldati sildenafili  $C_{max}$ -i 140%-list ja AUC 210%-list suurenemist. Sildenafil ei omanud mingit toimet sakvinaaviiri farmakokineetikale (vt lõik 4.2). Tugevamatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt ketokonasool ja intrakonasool) on eeldatavasti veel tugevamad toimed.

Kui ühekordne sildenafili annus 100 mg manustati koos mõõduka CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga viimase plasma tasakaalukontsentratsiooni seisundis (500 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul), suurenes sildenafili süsteemne ekspositsioon (AUC) 182% võrra. Tervetel meessoost vabatahtlikel ei leitud asitromütsiinil (500 mg ööpäevas 3 päeva jooksul) olevat toimet 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 (800 mg) ja sildenafili (50 mg) samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni 56%-list suurenemist.

Greipfruudimahl on nõrga toimega CYP3A4 sooleseina metabolismi inhibiitor ja võib põhjustada sildenafili plasmakontsentratsiooni mõõdukat tõusu.

Antatsiidi (magneesiumhüdroksiid/alumiinimhüdroksiid) ühekordsed annused ei mõjutanud sildenafili biosaadavust.

Ehkki spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud kõigi ravimitega, ei leitud populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil mingit toimet sildenafili farmakokineetikale selle manustamisel 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 või CYP450 metabolismi indutseerijatega (nt rifampitsiin, barbituraadid). Uuringus tervetel meessoost vabatahtlikel, kellele manustati endoteeliinireseptori antagonisti bosentaani (CYP3A4 [mõõdukas], CYP2C9 ja arvatavasti CYP2C19 indutseerija) plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (125 mg kaks korda ööpäevas) koos sildenafiliga plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda ööpäevas), vähenes sildenafili AUC 62,6% ja C<sub>max</sub> 55,4%. Seetõttu tugevate CYP3A4 indutseerijate, nagu rifampiini, samaaegne manustamine põhjustab eeldatavasti suuremat sildenafili plasmakontsentratsiooni langust.

Nikorandiil on kaaliumikanali aktivaatori ja nitraadi hübridid. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik tõsine koostoime sildenafiliga.

#### Sildenafili mõju teistele ravimitele

##### *In vitro uuringud:*

Sildenafil on tsütokroom P450 isovormide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 nõrk inhibiitor (IC<sub>50</sub> > 150 mikrom). Arvestades asjaolu, et sildenafili maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas on soovitatavate annuste kasutamisel ligikaudu 1 mikrom, on ebatõenäoline, et Sildenafil Accord mõjutaks nende isoensüümide substraatide kliirensit.

Puuduvad andmed koostoime kohta sildenafili ja mittespetsiifiliste fosfodiesteraasi inhibiitorite (nt teofülliin ja dipüridamool) vahel.

##### *In vivo uuringud:*

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

Riotsiguaat: prekliinilised uuringud näitasid aditiivset süsteemset vererõhku alandavat toimet PDE5 inhibiitorite koosmanustamisel riotsiguaadiga. Kliinilistes uuringutes on riotsiguaat tõstnud PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Soodsat kliinilist toimet kombinatsioonravi tulemusena uuritavatel ei ilmnenu. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine koos PDE5 inhibiitoritega, sealhulgas sildenafiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sildenafili samaaegne manustamine patsientidele, kes saavad alfablokaatorravi, võib mõnedel tundlikel 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 (*benign prostatic hyperplasia*, BPH), mida stabiliseeriti doksasosiinraviga. Nendes uuringu populatsioonides 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 stabiilsel doksasosiinravil olevatele patsientidele, teatati harva patsientidest, kellel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need raportid hõlmasid pearinglust ja peapööritust, kuid mitte minestust.

Sildenafil (50 mg) manustamisel koos tolbutamiidiga (250 mg) või varfariiniga (40 mg), mida mõlemad metaboliseerib CYP2C9, ei täheldatud märkimisväärsed koostoimeid.

Sildenafil (50 mg) ei potentseerinud 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, ACE inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, antihüpertensiivsed ravimid (vasodilataatorid ja tsentraalse toimega), adrenergiliste neuronite blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid ja alfaadrenoretseptorite 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 lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Vastav lamavas asendis diastoolse vererõhu täiendav langus oli 7 mmHg. Need täiendavad 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 seisundi farmakokineetikat.

Uuringus tervetel meessoost vabatahtlikel põhjustas sildenafil plasma tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda ööpäevas) bosentaani (125 mg kaks korda ööpäevas) AUC suurenemise 49,8% ja C<sub>max</sub>-i suurenemise 42%.

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

Sildenafil Accord ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud rasedatel või imetavatel naistel.

Rottidel ja küülikutel läbi viidud reproduktsiooniuuringutes ei täheldatud sildenafili suukaudse manustamise järgselt märkimisväärselt kahjulikke kõrvaltoimeid.

Ei täheldatud mingit mõju spermatooside motiilsusele või morfoloogiale pärast 100 mg sildenafili ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele (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 teatatud peeringlusest ja nägemishäiretest, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate käsitlemist peavad nad eelnevalt veenduma, kuidas nad reageerivad Sildenafil Accord'ile.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Sildenafili ohutusprofiil põhineb 9570 patsiendi andmetel, kes said 74-s topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus ravimit. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafiliga ravitud patsientidel olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, ninakinnisus, peeringlus, iiveldus, kuumahood, nägemishäired, tsüanopsia ja ähmane nägemine.

Turuletulekujärgselt on ravimi 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 reaktsioonide esinemissagedust usaldusväärselt määratleda.

## Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

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 ( $\geq 1/10000$  kuni  $1/1000$ )) loetletud kõik meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mis esinesid kliinilistes uuringutes sagedamini kui platseeboga. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1: Meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus kontrollitud kliinilistes uuringutes on suurem kui platseeborühmas ja turuletulekujärgselt teatatud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Sage ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ )	Harv ( $\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$ )
Infektsioonid ja infestatsioonid			Riniit	
Immunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Somnolentsus, hüpesteesia	Tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne isheemiline atakk, krambid, *korduvad krambid,* süngoop
Silma kahjustused		Värvinägemise häired**, nägemishäired, ähmane nägemine	Pisaravoolu häired***, silmavalu, fotofoobia, fotopsia, silma hüperemia, nägemise eredus, konjunktiviit	Mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION), *reetina vaskulaarne oklusioon,* reetina hemorraagia, arteriosklerootiline retinopaatia, võrkkesta häired, glaukoom, nägemisvälja defekt, diploopia, vähenenud nägemisteravus, müopia, astenopia, klaaskeha hõljumid, vikerkesta häired, müdriaas, halo nägemine, silmaturse, silmapaistetus, silma kahjustus, konjunktivi hüperemia, silmade ärritus, ebanormaalne tunne silmas, silmalaugude tursed, skleera värvuse muutus.
Kõrva ja labürindi kahjustused			Peapööritus, tinnitus	Kurtus
Südame häired			Tahhükardia, palpitatsioonid	Kardiaalne äkksurm, * müokardi infarkt, ventrikulaarne arütmia, * kodade fibrillatsioon, ebastabiilne stenokardia
Vaskulaarsed häired		Nahaõhetus, kuumahood	Hüpertensioon, hüpotensioon	

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninakinnisus	Ninaverejooks, nina kõrvalkoobaste kinnisus	Kõripitsitus, ninaturse, ninakuivus
Seedetrakti häired		Iiveldus, düspepsia	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, valu ülakõhus, suukuivus	Suu hüpesteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), *toksiline epidermaalnekrolüüs (TEN)*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Müalgia, valu jäsemetes	
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Peenise hemorraagia, priapism, *hematospermia, tugevnenud erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu rinnus, väsimus, kuumatunne	Ärritus
Uuringud			Südame löögisageduse kiirenemine	

\*Teatatud ainult turuletulekujärgse järelevalve käigus.

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### **4.9 Üleannustamine**

Uuringutes, milles vabatahtlikele manustati ühekordse annusena kuni 800 mg, täheldati samu kõrvaltoimeid kui väiksemate annuste kasutamisel, üksnes kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olid suuremad. Annus 200 mg ei suurendanud efektiivsust, kuid tõi endaga kaasa kõrvaltoimete (peavalu, nahaõhetus, pearinglus, düspepsia, ninakinnisus, nägemishäire) esinemissageduse tõusu.

Üleannustamise korral rakendatakse vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Neerudialüüs ei kiirenda eeldatavasti sildenafili kliirensit, sest sildenafil seondub ulatuslikult vereplasma valkudega 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 suukaudne ravim erektsioonihäirete raviks. Loomulikul viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga, taastab see häirunud erektilise funktsiooni, suurendades vere juurdevoolu sugutisse.

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

Sildenafil on cGMP spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) tugevatoimeline ja spetsiifiline inhibiitor kavernooskehas, kus PDE5 on vastutav cGMP lagundamise eest. Sildenafilil on erektsiooni tekkes perifeerne toimekoht. Sildenafilil puudub otsene lõõgastav toime inimese isoleeritud kavernooskehale, kuid suurendab oluliselt lämmastikoksiidi lõõgastavat toimet sellele koele. Kui NO/cGMP metabolismirada aktiveerub (näiteks seksuaalse stimulatsiooni korral), suurendab sildenafil PDE5 inhibeerimise teel 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. Selle toime PDE5 suhtes on oluliselt tugevam kui teiste teadaolevate fosfodiesteri suhtes. See on 10 korda selektiivsem kui PDE6 suhtes, mis osaleb silma võrkkesta fototransduktsiooni protsessis. Maksimaalsetes soovitatavates annustes on see 80 korda selektiivsem kui PDE1 ja enam kui 700 korda selektiivsem kui PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 ja 11 suhtes. Eeskätt 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 jooksul sildenafil pärast sissevõtmist vastusena seksuaalsele stimulatsioonile kutsub esile erektsiooni, viidi läbi kaks spetsiaalselt kavandatud kliinilist uuringut. Suguti pletüsmograafilises uuringus (RigiScan) oli keskmine aeg, mille jooksul saavutati tühja kõhuga patsientidel vähemalt 60%-lise suguti kõvastumise astmega erektsioon (piisav seksuaalvahekorra) 25 minutit (vahemik 12...37 minutit). Eraldiseisvas RigiScani uuringus oli sildenafil võimeline vastusena seksuaalsele stimulatsioonile erektsiooni esile kutsuma ka veel 4...5 tundi pärast manustamist.

Sildenafil põhjustab kergekujulise ja mööduva vererõhu languse, millel enamikel juhtudest puudub kliiniline tähendus. Pärast 100 mg sildenafili suukaudset manustamist täheldati lamavas asendis keskmise maksimaalse süstoolse vererõhu langust 8,4 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav muutus lamavas asendis oli 5,5 mmHg. Sildenafili vererõhku langetav toime on kooskõlas selle vasodilatatoorse toimega, tõenäoliselt veresoonte silelihaste cGMP sisalduse suurendamise tõttu. Sildenafili ühekordne suukaudne manustamine tervetele vabatahtlikele (annuses kuni 100 mg) ei põhjustanud EKG-s kliiniliselt olulisi muutusi.

Sildenafil ühekordse suukaudse annuse 100 mg hemodünaamiliste toimete uuringus 14-l raske südame isheemiatõvega (*coronary artery disease*, CAD) patsiendil (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 langes 9% võrra. Sildenafil ei mõjutanud südame väljutusfraktsiooni suurust ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud koronaararterite.

Topeltpimedas platseeboga kontrollitud füüsilise koormuse taluvuse uuringus hinnati 144 erektsioonihäire ja kroonilise stabiilse stenokardiaga patsienti, kellele manustati regulaarselt stenokardia ravivastavaid preparaate (v.a nitraadid). Ei leitud sildenafili ja platseebo vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ajavahemikus, mis kulus stenokardia vallandumiseni.

Mõnedel isikutel esines üks tund pärast annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergekujulisi ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnenu. Sellise värvuste eristamisvõime muutuse

mehanism on seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta fototransduktiivsesse kaskaadi. Sildenafilil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseebokontrolliga uuringus patsientidel, kellel oli dokumenteeritud algav ealise kollatähni degeneratsioon, ei näidanud sildenafili (ühekordne annus 100 mg) manustamine olulisi muutusi läbi viidud nägemise testides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvuste eristamisvõime, simuleeritud foorituled, Humphrey perimeetria ja fotostress).

Pärast 100 mg sildenafili annuste ühekordset suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele puudus mõju sperma liikumisvõimele või morfoloogiale (vt lõik 4.6).

#### *Täiendav informatsioon kliiniliste uuringute kohta*

Kliinilistes uuringutes on sildenafili manustatud enam kui 8000 patsiendile vanuses 19...87 aastat. Esindatud olid järgmised patsientide grupid: eakad (19,9%), patsiendid hüpertensiooniga (30,9%), diabeediga (20,3%), südame isheemiatõvega (5,8%), hüperlipideemiga (19,8%), seljaajuvigastusega (0,6%), depressiooniga (5,2%), transuretraalse eesnäärme resektsiooniga (3,7%), eesnäärme radikaalse prostatektoomiaga (3,3%). Järgmised grupid ei olnud piisaval määral esindatud või olid kliinilistest uuringutest välja arvatud: vaagnaõõne operatsiooniga patsiendid, kiiritusravijärgsed patsiendid, raske neeru- või maksakahjustusega patsiendid ning teatud kardiovaskulaarsete seisunditega patsiendid (vt lõik 4.3).

Fikseeritud annusega uuringutes oli patsientide osakaal, kelle hinnangul ravi parandas nende erektsiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25%-ga platseebogrupis. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli sildenafilist tingitud ravi katkestamise osakaal madal ja sarnane platseeboga.

Kõigi uuringute andmetel teatasid sildenafili manustamisel tekkinud paranemisest 84% psühhogeense erektsioonihäirega patsientidest, 77% segatüüpi erektsioonihäirega patsientidest, 68% orgaanilise erektsioonihäirega patsientidest, 67% eakatest patsientidest, 59% diabeedihaigetest, 69% südame isheemiatõvega haigetest, 68% hüpertensiooniga patsientidest, 61% transuretraalse prostata resektsiooniga patsientidest, 43% radikaalse prostatektoomiaga patsientidest, 83% seljaajuvigastusega patsientidest ja 75% depressiooniga patsientidest. Sildenafili efektiivsus ja ohutus leidis kinnitust ka pikaajalistes uuringutes.

#### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Imendumine:*

Sildenafilil imendub kiiresti. Suukaudsel manustamisel tühja kõhu korral saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 30 kuni 120 minuti (keskmiselt 60 minuti) jooksul. Keskmise absoluutne suukaudne biosaadavus on 41% (vahemik 25...63%). Pärast soovitatavast annusevahemikust (25...100 mg) suuremate annuste suukaudset manustamist suurenevad sildenafili AUC ja  $C_{max}$  proportsionaalselt annusega.

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

#### *Jaotumine:*

Sildenafilil keskmine jaotusruumala ( $V_d$ ) plasma püsikontsentratsiooni seisundis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast ühekordset sildenafili 100 mg-se annuse suukaudset manustamist on keskmine maksimaalne summaarne plasmakontsentratsioon ligikaudu 440 ng/ml (CV 40%). Kuna sildenafilil (ja selle peamine veres tsirkuleeriv N-desmetüülmetaboliit) seondub 96% ulatuses plasmavalkudega, on vaba sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 18 ng/ml (38 nM). Valkudega seonduvus ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist.

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

#### *Biotransformatsioon:*

Sildenafil metaboliseerivad peamiselt maksa mikrosomaalsed isoensüümid CYP3A4 ("peatee") ja CYP2C9 ("kõrvaltee"). Peamine veres tsirkuleeriv metaboliit tekib sildenafili N-demetüleerimisel. Nimetatud metaboliidil on sildenafiliga sarnane fosfodiesterasaaside selektiivsuse profiil ning toime PDE5-le *in vitro* on ligikaudu 50% võrra nõrgem kui sildenafilil. Metaboliidi kontsentratsioon plasmas on ligikaudu 40% sildenafili puhul täheldatust. N-desmetüülmetaboliiti metaboliseeritakse edasi terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4 tundi.

#### *Eritumine:*

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

#### Farmakokineetika patsientide erigruppides

##### Eakad:

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

##### Neerupuudulikkus:

Kerge kuni mõõduka (kreatiniini kliirens = 30...80 ml/min) neerukahjustusega vabatahtlikel ei täheldatud sildenafili ühekordse suukaudse annuse (50 mg) manustamisel muutusi selle farmakokineetikas. N-desmetüülmetaboliidi keskmine AUC ja  $C_{max}$  suurenesid võrreldes samaealiste neerukahjustuseta patsientidega vastavalt 126% ja 73%. Kuid tingituna uurimisaluste andmete suurest kõikumusest ei olnud need erinevused statistiliselt olulised. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) vabatahtlikel sildenafili kliirens vähenes, mille tulemuseks oli AUC ja  $C_{max}$ -i keskmine suurenemine vastavalt 100% ja 88% võrreldes samaealiste neerukahjustuseta vabatahtlikega. Lisaks suurenesid märkimisväärsed N-desmetüülmetaboliidi AUC ja  $C_{max}$  väärtused, vastavalt 200% ja 79%.

##### Maksapuudulikkus:

Vabatahtlikel kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh järgi A ja B) sildenafili kliirens vähenes, mille tulemusel tõusid AUC (84%) ja  $C_{max}$  (47%), võrreldes samaealiste maksakahjustuseta vabatahtlikega. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole sildenafili farmakokineetikat uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat

Kroskarmelloosnaatrium

Hüpromelloos 5 cp (E464)  
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 15 cp (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Laktoosmonohüdraat  
Triatsetiin  
Indigokarmiin (E132)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

30 kuud.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Alumiiniumfooliumist blistrid 2, 4, 8, 12 või 24 tabletiga karpides.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

50 mg: 735411  
100 mg: 735311

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019