

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sildenafil Medana, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sildenafil Medana, 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Sildenafil Medana, 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 25 mg, 50 mg või 100 mg sildenafili (tsitraadina).

INN. *Sildenafilum*

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

25 mg: tabletid on sinised ümarad ja kaksikkumerad, 6 mm diameetriga.

50 mg: tabletid on sinised ümarad ja kaksikkumerad, 8 mm diameetriga.

100 mg: tabletid on sinised ümarad ja kaksikkumerad, 10 mm diameetriga.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi meestel. Erektsioonihäirete 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, 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 ja maksimaalne soovitatav manustamissagedus on üks kord ööpäevas. Kui Sildenafil Medana't võetakse koos toiduga, võib preparaadi toime algus võrreldes tühja kõhuga manustamisega hilineda (vt lõik 5.2).

##### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 30...80 ml/min) juhendatakse soovitustest, mis on toodud alalõigus „Kasutamine täiskasvanutel“.

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

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

#### *Lapsed*

Sildenafili kasutamine lastel (alla 18-aastastel) ei ole näidustatud.

#### *Kasutamine patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid*

Välja arvatud ritonaviiri korral, mille kasutamine koos sildenafiliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4), on sildenafili samaaegselt koos CYP3A4 inhibiitoritega kasutataval patsientidel soovitatavaks algannuseks 25 mg (vt lõik 4.5).

Posturaalse hüpotensiooni võimaliku tekkimise minimeerimiseks patsientidel, keda ravitakse alfablokaatoritega, peavad patsiendid enne sildenafiliravi alustamist olema alfablokaatorraviga stabiliseeritud. Lisaks sellele tuleks kaaluda sildenafiliravi alustamist annusega 25 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

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

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

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

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

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

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

#### Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

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

Sildenafilil tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses sildenafili kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest sündmustest, sealhulgas müokardi infarktist, ebastabiilsest stenokardiast, kardiaalsest äkksurmast, ventrikulaarsest arütmias, tserebrovaskulaarsest hemorraagiast, 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 mõnede muude teguritega.

#### Priapism

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

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

#### Kasutamine koos teiste PDE5 inhibiitorite või erektsioonihäirete muude ravimitega

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

#### Toime nägemisele

Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt teatatud nägemishäirete juhtudest (vt lõik 4.8). Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on spontaanselt ja vaatlusuuringutest teatatud harvaesineva mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et äkki tekkiva mis tahes nägemishäire korral tuleb lõpetada sildenafili võtmine ja pidada otsekohe nõu arstiga (vt lõik 4.3).

#### Kasutamine koos ritonaviiriga

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

#### Kasutamine koos alfablokaatoritega

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

#### Toime veritsusele

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

#### Naised

Sildenafilil ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

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

#### *Teiste ravimite mõju sildenafiliile*

##### In vitro uuringud:

Sildenafilili metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (“peatee”) ja 2C9 (“kõrvaltee”). 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 manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool, erütromütsiin, tsimetidiin). Ehkki nimetatud patsientide grupis ei täheldatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist, on sildenafili manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega siiski soovitatav alustada ravi sildenafili 25 mg-se annusega.

Sildenafilili (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiriga (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 võrrelduna 5 ng/ml-ga, kui sildenafili manustati üksinda. Saadud tulemus on kooskõlas ritonaviiri väljendunud koostoimega paljude P450 substraatidega. Sildenafilil ritonaviiri farmakokineetikat ei mõjutanud. Farmakokineetilise uuringu tulemustest lähtuvalt ei ole sildenafili ja ritonaviiri samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4), kui seda aga mingil põhjusel on vaja teha, siis ei tohi sildenafili maksimaalne annus 48 tunni vältel mitte mingil juhul ületada 25 mg.

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

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) samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele täheldati sildenafili plasmakontsentratsiooni 56%-list suurenemist.

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

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

Ehkki spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud kõigi allpool nimetatud ravimitega, ei leitud populatsioonifarmakokineetiliste andmete analüüsimisel mõju sildenafili farmakokineetikale selle manustamisel koos CYP2C9 inhibiitoritega (näiteks tolbutamiid, varfariin, fenütoiin), CYP2D6 inhibiitoritega (näiteks selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid), tiasiidide ja sarnaste diureetikumidega, lingudiureetikumide ja kaaliumi säästvate diureetikumidega, AKE-inhibiitoritega, kaltsiumikanali blokaatoritega, beeta-adrenoretseptorite antagonistidega ja CYP450 metabolismi indutseerijatega (nagu näiteks rifampitsiin, barbituraadid). Tervete meessoost vabatahtlike uuringus põhjustas tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (125 mg kaks korda ööpäevas) endoteliini antagonisti bosentaani (CYP3A4 [mõõdukas], CYP2C9 ja võib-olla CYP2C19 indutseerija) koosmanustamine sildenafiliga tasakaalukontsentratsiooni staadiumis (80 mg kolm korda ööpäevas) 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.

Nikorandiil sisaldab kaaliumikanali aktivaatorit ja nitraati. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik oluline koostoime sildenafiliga.

### ***Sildenafili mõju teistele ravimitele***

#### *In vitro* uuringud:

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

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

#### *In vivo* uuringud:

Seoses selle ravimi teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP radadele (vt lõik 5.1) tuvastati, et sildenafil võimendab nitraatide hüpotensivset toimet ja selle koosmanustamine ükskõik millises vormis lämmastikoksiidi doonorite või nitraatidega on seetõttu 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 hüperplasia (*benign prostatic hyperplasia*, 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 püstiasendis 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. Teatati uimasusest ja pearinglusest, kuid mitte minestusest.

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

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

Sildenafil (annuses 50 mg) ei võimendanud tervetel vabatahtlikel 80 mg/dl-se keskmise maksimaalse vere alkoholisisalduse juures alkoholi hüpotensivset 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 alfaadrenoretseptorite blokaatorid, ei leitud kõrvaltoimete profiilis erinevust patsientide vahel, kes said sildenafili või platseebot. Spetsiifilise koostoime uuringus, milles sildenafili (annuses 100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra ja diastoolse vererõhu täiendavat langust 7 mmHg võrra. Nimetatud täiendavad süstoolse ja diastoolse vererõhu langused olid samas suurusjärgus kui vererõhu langused, mida täheldati tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ainult sildenafili (vt lõik 5.1).

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

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Sildenafil ei ole mõeldud kasutamiseks naistel.

Puuduvad adekvaatsed ja kontrollitud uuringud rasedate ning imetavate naistega. Rottidel ja küülikutel läbi viidud sigivusuuringutes sildenafili suukaudse manustamisega ei täheldatud mingeid märkimisväärselt 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.

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Sildenafili ohutusprofiil põhineb 9570 patsiendi andmetel 74-st topeltpimedast platseebokontrolliga kliinilisest uuringust. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafili saanud patsientidel olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, ninakinnisus, peeringlus, iiveldus, kuumahood, nägemishäired, tsüanopsia ja hägune nägemine. Turuletulekujärgselt on kõrvaltoimeid kogutud hinnanguliselt > 10-aastase perioodi kohta. Et kõigist kõrvaltoimetest ei ole müügiloa hoidjale teatatud ja neid ei ole märgitud ohutusandmebaasi, siis ei saa nende esinemissagedust usaldusväärselt määratleda.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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  $< 1/1000$ ), teadmata, (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)) ära toodud kõik meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes täheldati sildenafilirühmas sagedamini kui platseeborühmas. Lisaks sellele on ära toodud turuletulekujärgselt registreeritud meditsiiniliselt olulised kõrvaltoimed (esinemissagedus teadmata). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Väga sage</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Sage</b> ( $\geq 1/100$ ja $< 1/10$ )	<b>Aeg-ajalt</b> ( $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$ )	<b>Harv</b> ( $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$ )	<b>Teadmata</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid			Riniit		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Somnolentsus, hüpesteesia	Tserebrovaskulaarne atakk, transitoorne ajuisheemia, krambid*, korduvad krambid*, minestus	
Silma kahjustused		Värvinägemise häired**, nägemishäired, hägune nägemine	Pisaravoolu häired***, silmavalu, valguskartus, fotopsia, silma hüperemia, nägemise eredus, konjunktiviit	Mittearteriitiline eesmine optiline neuropaatia (NAION)*, reetina vaskulaarne oklusioon*, reetina verejooks, arteriosklerootiline retinopaatia, võrkkesta häired, glaukoom, nägemisvälja defekt, diploopia, vähenenud nägemisteravus, müopia, nägemisväsimus, klaaskeha hõljumid, vikerkesta häired, müdriaas, halo nägemine, silmaturse, silmapaistetus, silma kahjustus, konjunktiviit 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	Düspnoe

Seedetrakti häired		Iiveldus, düspepsia	Gastroösofageaalne reflukshaigus, oksendamine, valu ülakõhus, suukuivus	Suu hüpesteesia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)*, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)*	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Müalgia, valu jäsemetes		
Neerude ja kuseteede häired			Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Peenise hemorraagia, priapism*, hematospermia, tugevnenud erektsioon	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Valu rinnus, väsimus, kuumatunne	Ärrituvus	
Uuringud			Südame löögisageduse kiirenemine		

\*Teatatud ainult turuletulekujärgse järelevalve ajal

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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 tervetele vabatahtlikele manustati ühekordse annusena kuni 800 mg sildenafili, täheldati samu kõrvaltoimeid kui väiksemate annuste kasutamisel, kuid kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste olid suuremad. Sildenafil annus 200 mg ei suurendanud preparaadi tõhusust, küll aga tõi endaga kaasa kõrvaltoimete (peavalu, nahaõhetus, peeringlus, düspepsia, ninakinnisus, nägemishäire) esinemissageduse tõusu.

Üleannustamise korral rakendatakse vastavalt vajadusele standardseid üldtoetavaid ravivõtteid. Renaalne dialüüs 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; Ereksioonihäirete korral kasutatavad ained

ATC-kood: G04BE03

#### Toimemehhanism



Sildenafil on suukaudne preparaat erektsioonihäirete raviks, mis koostoimes seksuaalse stimulatsiooniga taastab häirunud erektilise funktsiooni suguti verevoolu suurendamise teel.

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Et hinnata ajalisi piire, mille vältel sildenafil pärast sissevõtmist vastusena seksuaalsele stimulatsioonile kutsus esile erektsiooni, viidi läbi kaks spetsiaalselt kavandatud kliinilist uuringut. Suguti pletüsmograafilises uuringus (RigiScan) oli keskmine aeg, mille vältel saavutati tühja kõhuga uurimisel vähemalt 60%-lise suguti kõvastumise astmega erektsioon (piisav seksuaalvahekorra) 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 kutsus esile mõõduka ja mõõduva vererõhu languse, millel enamikul juhtudest puudub kliiniline tähendus. Pärast 100 mg sildenafili suukaudset manustamist täheldati lamavas asendis keskmise maksimaalse süstoolse vererõhu langust 8,4 mmHg võrra ning keskmise maksimaalse diastoolse vererõhu langust 5,5 mmHg võrra. Sildenafili vererõhku langetav toime on kooskõlas sildenafili vasodilatatoorse toimega, tõenäoliselt veresoonte silelihaste cGMP sisalduse suurendamise tõttu. Sildenafili ühekordsel suukaudsel manustamisel tervetele vabatahtlikele (annuses kuni 100 mg) ei täheldatud EKG-s kliiniliselt olulisi muutusi.

Sildenafil ühekordse annuse 100 mg hemodünaamiliste toimete uuringus 14-l väljendunud südame isheemiatõvega haigel (vähemalt ühe koronaararteri >70%-line stenoos) täheldati vastavalt 7%-list ja 6%-list rahuoleku süstoolse ja diastoolse vererõhu langust võrreldes lähtetasemega. Keskmine pulmonaalne süstoolne rõhk vähenes 9% võrra. Sildenafil ei mõjutanud südame väljutusfraktsiooni suurust ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud koronaararterite.

Topeltpime platseebokontrolliga füüsilise koormuse taluvuse uuring hindas kroonilise stabiilse stenokardia ja erektsioonihäirega 144 patsienti, kes said südame isheemiatõve ravis kasutatavaid preparaate (välja arvatud nitraadid). Uuringu tulemusena ei leitud sildenafili ja platseebo vahel kliiniliselt olulisi erinevusi ajavahemikus, mis kulus stenokardiahoovallandumiseni vastusena füüsilisele koormusele.

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

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

#### *Täiendav informatsioon kliiniliste uuringute kohta*

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

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

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

#### Lapsed

Euroopa Raviamet 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. Keskmise absoluutne suukaudne biosaadavus on 41% (kõikumine 25...63%). Pärast suukaudset manustamist 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*

Sildenafili keskmine jaotusruumala ( $V_d$ ) plasma püsikontsentratsiooni staadiumis on 105 l, mis viitab jaotumisele kudedesse. Pärast ühekordset sildenafili 100 mg-se annuse suukaudset manustamist on

keskmine maksimaalne summaarne sildenafili plasmakontsentratsioon ligikaudu 440 ng/ml (CV 40%). Et nii sildenafili kui ka tema peamine veres tsirkuleeriv N-demetüleeritud metaboliit seonduvad ligikaudu 96%-liselt plasmavalkudega, on vaba sildenafili keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 18 ng/ml (38 nM). Valkudega seonduvus ei sõltu ravimi üldkontsentratsioonist plasmas.

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

#### *Biotransformatsioon*

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

#### *Eritumine*

Sildenafilit kogukeha kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalset faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafilit metaboliitidena peamiselt väljaheitega (ligikaudu 80% suukaudselt manustatud annusest) ning vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% suukaudselt manustatud annusest).

#### ***Farmakokineetika erinevates patsientide rühmades***

##### *Eakad*

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

##### *Neerupuudulikkus*

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

##### *Maksapuudulikkus*

Kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga vabatahtlikel (A- ja B-klass Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) täheldati sildenafili kliirensi vähenemist, mille tulemusel samaealiste maksafunktsiooni häireta vabatahtlikega võrreldes tõusis AUC 84% ja  $C_{max}$  47%. Raske maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel ei ole sildenafili farmakokineetikat uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

mannitool (E421)  
krospovidoon (tüüp A)  
povidoon (K30)  
kolloidne veevaba ränidioksiid  
maisitärklis  
magneesiumstearaat  
naatriumlaaurüülsulfaat

#### Tableti kate:

hüpromelloos (viskoossus 15 mPa.:s)  
makrogool 6000  
titaandioksiid (E171)  
talk  
indigokarmiin (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

25 mg: 3 aastat  
50 mg ja 100 mg: 4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

25 mg: Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
50 mg ja 100 mg: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Pakendis 1 või 4 tabletti. PVC/PVDC/alumiiniumblister pappkarbis.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

MEDANA PHARMA SA  
ul. Władysława Łokietka 10  
98-200 Sieradz  
Poola

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

25 mg: 652209  
50 mg: 652109

100 mg: 652309

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015**