

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Avixar, 100 mg närimistabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga närimistablett sisaldab 100 mg sildenafili, mis on *in situ* vormis 140,48 mg sildenafilitsitraadina. INN. *Sildenafilum*

Taedaolevat toimet omavad abiained: 8,60 mg aspartaami (E951)
281,83 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Valged, kolmnurksed, küljepikkusega 11,8 mm, kaksikkumerad, ühel küljel on märgistus „100“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Avixar on näidustatud erektsioonihäiretega täiskasvanud meestele. Ereksioonihäirete all mõistetakse võimetust saavutada või säilitada piisavat suguti kõvastumist seksuaalvahekorra rahuldavaks läbiviimiseks.

Sildenafili efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanutel:

Soovitav annus on 50 mg, mis võetakse vastavalt vajadusele ligikaudu üks tund enne seksuaalvahekorda. Tablette tuleb enne alla neelmist närida.

Sõltuvalt toimest ja talutavusest 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 Avixar'i võetakse koos toiduga, võib toime algus hilineda võrreldes manustamisega tühja kõhu puhul (vt lõik 5.2).

Eirirühmad

Eakad patsiendid:

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

Neerufunktsiooni häirega patsiendid:

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens = 30...80 ml/min) juhendatakse annustamise soovitustest, mis on toodud alalõigus „Kasutamine täiskasvanutel“.

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

Maksafunktsiooni häirega patsiendid:

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

Lapsed

Avixar ei ole näidustatud alla 18-aastastele isikutele.

Kasutamine koos teiste ravimitega:

Välja arvatud rütonaviiri 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 tuleb enne sildenafiliravi alustamist patsientide alfablokaatorravi stabiliseerida. Lisaks sellele tuleks kaaluda sildenafiliravi alustamist annusega 25 mg (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kooskõlas teadaolevate toimetega lämmastikoksiid/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.

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

Avixar on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb nägemise kaotus ühes silmas mittearteriitiilise 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 neil on vastunäidustatud: raske maksakahjustus, hüpotensioon (vererõhk <90/50 mmHg), anamneesis hiljutine insult või müokardiinfarkt 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.

Kardiovaskulaarsed riskifaktorid

Enne mistahes ravi alustamist erektsioonihäire puhul peab arst eelnevalt hindama patsiendi südameveresoonkonna seisundit, sest seksuaaltegevusega on alati seotud teatud kardiaalne risk.

Sildenafilil on vasodilateeriv toime, mille tulemusena tekib kerge ja mööduv vererõhu langus (vt lõik 5.1). Enne sildenafili määramist peab arst hoolikalt hindama, kas selline vasodilatatoorne toime, eriti kombinatsioonis seksuaalse tegevusega, võib teatud seisunditega patsientidele kahjulikult 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.

Avixar tugevdab nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Ajalises seoses Avixar'i kasutamisega on turuletulekujärgselt teatatud tõsistest kardiovaskulaarsetest tüsistustest, sealhulgas müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, kardiaalne äkksurm, ventrikulaarne arütmia, tserebrovaskulaarne hemorraagia, mööduv isheemiline atakk, hüper- ja hüpotensioon. Enamikul, aga mitte kõigil, neist patsientidest olid juba eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid. Paljud nimetatud tüsistustest leidsid aset kas seksuaalvahekorra ajal või lühikese aja jooksul pärast seda ning üksikud juhud leidsid aset lühikese aja jooksul pärast Avixar'i sissevõtmist ilma seksuaalse tegevuseta. Ei ole võimalik otsustada, kas need tüsistused on seotud otseselt nende või mõnede muude teguritega.

Priapism

Erektsioonihäirete raviks mõeldud ravimeid (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 teiste erektsioonihäirete ravimitega

Sildenafili ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Seetõttu ei ole selliste kombinatsioonide kasutamine soovitatav.

Toime nägemisele

Sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on spontaanselt teatatud nägemishäirete juhtudest (vt lõik 4.8). Spontaanselt ja vaatlusuuringutest on sildenafili ja muude PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses teatatud harvaesineva mittearteriitiilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada, et järsku tekkiva nägemishäire korral tuleb lõpetada Avixar'i kasutamine ja konsulteerida otsekohe arstiga (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 patsientidel sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). See esineb kõige tõenäolisemalt 4 tunni jooksul pärast sildenafili manustamist. Posturaalse hüpotensiooni tekkimise võimaluse minimeerimiseks peaksid alfablokaatorravi saavad patsiendid enne sildenafili kasutamist olema hemodünaamiliselt stabiilsed. Tuleb kaaluda sildenafili ravi alustamist annusega 25 mg (vt lõik 4.2). Lisaks peavad arstid patsienti nõustama, mida teha posturaalse hüpotensiooni sümptomite tekkimise korral.

Toime verejooksudele

Inimese trombotsüütide uuringud on näidanud, et sildenafili võimendab *in vitro* naatriumnitroprussidi 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.

Naised

Avixar ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Sisaldab aspartaami, fenüülalaniini allikat. Võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele

Sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed sildenafiliile

In vitro uuringud:

Sildenafili metabolismi vahendavad peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 (peamine rada) ja 2C9 (kaasnev rada). Seetõttu võivad nende isoensüümide inhibiitorid vähendada 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 algannuse kasutamist.

Sildenafil (100 mg ühekordse annusena) manustamisel koos HIV proteaasi inhibiitori ritonaviiriga (tugev P450 inhibiitor) 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 sildenafili manustati üksinda. See on kooskõlas ritonaviiri väljendunud toimega 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 sakvinaviiriga (CYP3A4 inhibiitor) 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 sakvinaviiri 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 spetsiifilise CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga, 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, eliminatsioonikiiruse 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/alumiiniumhüdroksiid) 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, fenütoiin), CYP2D6 inhibiitoritega (nt selektiivsed

serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, tritsüklilised antidepressandid), tiasiidide ja sarnaste diureetikumidega, lingudiureetikumide ja kaaliumisäästvate diureetikumidega, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, kaltsiumikanali blokaatoritega, beetaadrenoretseptorite antagonistidega või CYP450 metabolismi indutseerijatega (nt rifampitsiin, barbituraadid).

Nikorandiil on kaaliumikanali aktivaatori ja nitraadi hübrid. Nitraadi sisaldusest tingituna on võimalik tõsise kõrvaltoime tekkimine koosmanustamisel sildenafiliiliga.

Sildenafili toime teistele ravimitele

In vitro uuringud:

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

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

In vivo uuringud:

Seoses selle ravimi teadaolevate toimetega lämmastikoksiidi/cGMP rajale (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).

Sildenafili samaaegne manustamine patsientidele, kes saavad alfablokaatorravi, võib mõnedel tundlikel patsientidel 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 doksasosiin (4 mg ja 8 mg) ja sildenafili (25 mg, 50 mg või 100 mg) samaaegselt patsientidele, kellel oli healoomuline prostata hüperplaasia (HPH), kes olid stabiilsel doksasosiinravigil.

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 doksasosiinravigil olevatele patsientidele, teatati harva patsientidest, kellel esines sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon. Need teatised hõlmasid pearinglust ja peapööritust, kuid mitte minestust.

Sildenafili (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 ravimiklasside andmete summeerimisel, kuhu kuuluvad diureetikumid, beetablokaatorid, AKE 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. Spetsiifilises koostoime uuringus, milles sildenafil (100 mg) manustati hüpertensiivsetele patsientidele koos amlodipiiniga, täheldati lamavas asendis süstoolse vererõhu täiendavat langust 8 mmHg võrra. Lamavas asendis diastoolse vererõhu vastav 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 farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Avixar ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedate ega imetavate naistega ei ole tehtud. Rottidel ja küülikutel läbiviidud reproduktiooni-uuringutes ei täheldatud sildenafili suukaudse manustamise järgselt vastavaid kõrvaltoimeid.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Kuna sildenafiliga läbiviidud kliinilistes uuringutes on teatatud peeringlusest ja nägemishäiretest, tuleb patsiente hoiatada, et enne autojuhtimist või masinate käsitlemist peavad nad eelnevalt veenduma, kuidas nad reageerivad Avixar'ile.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Avixar'i ohutusprofiil põhineb 8691 patsiendi andmetel, kes said 67-s platseebokontrolliga kliinilises uuringus ravimit soovitava annustamisskeemi järgi. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes sildenafiliga ravitud patsientidel olid peavalu, nahaõhetus, düspepsia, nägemishäired, ninakinnisus, peeringlus ja värvide nägemise häired.

Turuletulekujärgselt on sildenafili sisaldavate ravimite kõrvaltoimeid kogutud hinnanguliselt >9-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

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 kliinilistes uuringutes esinesid ning esinesid sagedamini kui platseeboga.

Lisaks sellele on lisatud turuletulekujärgselt teatatud meditsiiniliselt oluliste kõrvaltoimete esinemissagedus kui teadmata.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

Organsüsteemi klass

Kõrvaltoimed

Immunsüsteemi häired

Harv

Ülitundlikkusreaktsioonid

Närvisüsteemi häired

Väga sage	Peavalu
Sage	Pearinglus
Aeg-ajalt	Somnolentsus, hüpesteesia
Harv	Tserebrovaskulaarne atakk, minestus
Teadmata	Transitoorne isheemiline atakk, krambid, korduvad krambid
Silma kahjustused	
Sage	Nägemishäired, värvide nägemise häired
Aeg-ajalt	Konjunktiivi kahjustused, silma kahjustused, pisaravoolu häired, muud silma kahjustused
Teadmata	Mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja defekt
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Vertigo, tinnitus
Harv	Kurtus*
Südame häired	
Aeg-ajalt	Palpitatsioonid, tahhükardia
Harv	Müokardiinfarkt, kodade virvendus
Teadmata	Ventrikulaarne arütmia, ebastabiilne stenokardia, kardiaalne äkksurm
Vaskulaarsed häired	
Sage	Nahaõhetus
Harv	Hüpertensioon, hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Ninakinnisus
Harv	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	
Sage	Düspepsia
Aeg-ajalt	Oksendamine, iiveldus, suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Nahalööve
Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Müalgia
Neerude ja kuseteede häired	
Aeg-ajalt	Hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	Hematospermia, peenise veritsus
Teadmata	Priapism, kestev ereksioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	Valu rinnus, väsimus
Uuringud	
Aeg-ajalt	Südame löögisageduse kiirenemine

*Kõrva kahjustused: äkiline kurtus. Üksikjuhtudel on turuletulekujärgselt ja kliinilistes uuringutes kõikide PDE5 inhibiitorite, sealhulgas sildenafili, kasutamisel teatatud äkilisest kuulmislangusest või kuulmise kaotusest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamise korral rakendatakse vastavalt vajadusele standardseid toetavaid ravivõtteid. Neerudialüüs ei kiirenda eeldatavasti sildenafili kliirensit, sest sildenafili seondub ulatuslikult 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 ravim erektsioonihäirete raviks. Loomulikult viisil, st koos seksuaalse stimulatsiooniga, taastab see häirunud erektsioonivõime, 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 sujuva 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, nagu see toimub 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 erektsiooniprotsessis 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 valgusjuhtivuse protsessis. Maksimaalsetes soovitatavates annustes on see 80 korda selektiivsem kui PDE1 ja rohkem 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 sildenafiliil pärast sissevõtmist vastusena seksuaalsele stimulatsioonile ereksiooni esile kutsub, viidi läbi spetsiaalselt kavandatud kaks kliinilist uuringut. Suguti pletüsmograafilises uuringus (RigiScan) oli keskmine aeg, mille jooksul saavutati tühja kõhuga patsientidel 60%-lise suguti kõvastumise astmega ereksioon (piisav seksuaalvahekorra) 25 minutit (vahemik 12...37 minutit). Eraldiseisvas RigiScani uuringus oli vastusena seksuaalsele stimulatsioonile sildenafiliil võimeline ereksiooni esile kutsuma ka veel 4...5 tundi pärast manustamist.

Sildenafiliil põhjustab kerge ja mööduva vererõhu languse, millel enamikel juhtudest puudub kliiniline toime. Pärast 100 mg sildenafiliili suukaudset manustamist täheldati lamavas asendis keskmise maksimaalse süstoolse vererõhu langust 8,4 mmHg võrra. Diastoolse vererõhu vastav muutus lamavas asendis oli 5,5 mmHg. Sildenafiliili vererõhku langetav toime on kooskõlas selle vasodilatatoorse toimega, tõenäoliselt veresoonte silelihaste cGMP sisalduse suurendamise tõttu.

Sildenafiliili ühekordne suukaudne manustamine tervetele vabatahtlikele (annuses kuni 100 mg) ei põhjustanud EKG-s kliiniliselt olulisi muutusi.

Sildenafiliili ühekordse suukaudse annuse 100 mg hemodünaamiliste toimete uuringus 14-l raske koronaararteri haigusega (*coronary artery disease*, CAD) patsiendil (vähemalt ühe koronaararteri >70%-line stenoos) täheldati keskmiselt vastavalt 7%-list ja 6%-list rahuoleku süstoolse ja diastoolse vererõhu langust võrreldes lähtetasemega. Keskmine pulmonaalne süstoolne rõhk langes 9% võrra. Sildenafiliil ei mõjutanud südame väljutusfraktsiooni suurust ega halvendanud verevoolu läbi ahenenud koronaararterite.

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

Mõnedel isikutel esines üks tund pärast annuse 100 mg manustamist Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testis kergeid ja mööduvaid muutusi värvuste (sinine/roheline) eristamisvõimes, 2 tundi pärast manustamist taolist toimet ei ilmnunud. Värvuste eristamisvõime sellise muutuse mehhanism on seotud PDE6 pärssimisega, mis kuulub silma võrkkesta valgustjuhtivasse kaskaadi. Sildenafiliil ei avalda mõju nägemisteravusele ega kontrastitundlikkusele. Väikesemahulises (n=9) platseebokontrolliga uuringus patsientidel, kellel oli dokumenteeritud algav ealine kollatähni degeneratsioon, ei näidanud sildenafiliili (ühekordne annus 100 mg) manustamine olulisi muutusi läbi- viidud nägemistestides (nägemisteravus, Amsleri võrgustik, värvide eristamisvõime simuleeritud foorituledest, Humphrey perimeetria ja fotostress).

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

Täiendav informatsioon kliiniliste uuringute kohta

Kliinilistes uuringutes on sildenafiliili 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%), seljaaju vigastusega (0,6%), depressiooniga (5,2%), transuretraalse eesnäärme reseksiooniga (3,7%), eesnäärme radikaalse prostatektoomiaga (3,3%). Järgmised grupid ei olnud piisaval määral esindatud või olid kliinilistest uuringutest välja arvatud: vaagnapiirkonna 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 ereksiooni, vastavalt 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) võrreldes 25%-ga platseebogrupis. Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli sildenafiliilist 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% diabeediga patsientidest, 69% südame isheemiatõvega patsientidest, 68% hüpertensiooniga patsientidest, 61% transuretraalse prostata resektsiooniga patsientidest (TURP), 43% radikaalse prostatektoomiaga patsientidest, 83% seljaajuvigastusega patsientidest ja 75% depressiooniga patsientidest. Sildenafil'i efektiivsus ja ohutus leidis kinnitust ka pikaajalistes uuringutes.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sildenafil imendub kiiresti. 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%).

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

Jaotumine

Sildenafil'i 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 totaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 440 ng/ml (CV 40%). Kuna sildenafil (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'i (100 mg ühekordse annusena) saanud tervetel vabatahtlikel sedastati 90 minutit pärast manustamist seemnevedelikus vähem kui 0,0002% (keskmiselt 188 ng) manustatud annusest.

Biotransformatsioon

Sildenafil'i metaboliseerivad peamiselt maksa mikrosomaalsed isoenüümid CYP3A4 (peamine rada) ja CYP2C9 (kaasnev rada). Peamine veres tsirkuleeriv metaboliit tekib sildenafili N-demetüleerimisel.

Nimetatud metaboliidil on sildenafiliga sarnane fosfodiesteriase 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'i kogu kliirens on 41 l/h, mis annab terminaalse faasi poolväärtusajaks 3...5 tundi. Nii suukaudse kui intravenoosse manustamise järgselt eritub sildenafili metaboliitidena peamiselt väljaheitega (ligikaudu 80% suukaudselt manustatud annusest) ning vähemal määral uriiniga (ligikaudu 13% suukaudselt manustatud annusest).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast soovitatavast annusevahemikust (25...100 mg) suuremate annuste suukaudset manustamist suurenevad sildenafili AUC ja C_{max} proportsionaalselt annusega.

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 79% ja 200%).

Maksapuudulikkus:

Vabatahtlikel kerge kuni keskmise raskusega maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh 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, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polakriliinkaaliüm
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Laktoosmonohüdraat
Povidoon K-30
Aspartaam (E951)
Naatriumkroskarmelloos
Piparmündi lõhna- ja maitseaine
Magneesiumstearaat
Kaaliümhüdroksiid (pH kohandamiseks) või
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PCTFE - alumiinium blistrid.

Pakendi suurused:

2, 4, 8, 12, 24, 28 närimistabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

795612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014