

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Orion 50 mg purutabletit  
Sildenafil Orion 100 mg purutabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sildenafil Orion 50 mg purutabletit:

Yksi purutabletti sisältää 50 mg sildenafiliä, joka on muodostettu in situ 70,24 mg:sta sildenafilisitraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi purutabletti sisältää 4,3 mg aspartaamia ja 140,915 mg laktoosimonohydraattia.

Sildenafil Orion 100 mg purutabletit:

Yksi purutabletti sisältää 100 mg sildenafiliä, joka on muodostettu in situ 140,48 mg:sta sildenafilisitraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi purutabletti sisältää 8,6 mg aspartaamia ja 281,83 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

50 mg:n purutabletit ovat valkoisia, kolmion muotoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on painatus ”50”.

100 mg:n purutabletit ovat valkoisia, kolmion muotoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on painatus ”100”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Miesten erektiohäiriöiden hoito. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Orion toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Käyttö aikuisille*

Suosittu annos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa.

Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 100 mg:aan tai laskea 25 mg:aan.

Suurin suositeltu annos on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran vuorokaudessa. Jos Sildenafil Orion -purutabletteja otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa, lääkkeen vaikutuksen alkaminen saattaa viivästyä verrattuna paastotilaan (ks. kohta 5.2).

25 mg annostuksessa on käytettävä muita annosmuotoja, kuten kalvopäällysteisiä tabletteja.

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kohdan ”Käyttö aikuisille” annossuosituksia voidaan soveltaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin (kreatiniinipuhdistuma = 30–80 ml/min).

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), on syytä harkita 25 mg:n annosta. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan tarvittaessa nostaa 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

### *Maksan vajaatoiminta*

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa (esimerkiksi kirroosia) sairastavilla potilailla, on syytä harkita 25 mg:n annosta. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan tarvittaessa nostaa 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

### *Pediatriset potilaat*

Sildenafil Orion -purutabletteja ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaille.

### *Käyttö potilaille, jotka käyttävät jotakin muuta lääkettä*

Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4-estäjiä (ks. kohta 4.5), on syytä harkita 25 mg:n aloitusannosta. Poikkeuksena ritonaviiri, jonka yhteiskäyttöä sildenafilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi potilaan alfasalpaajalääkityksen on oltava vakiintunutta ennen sildenafilihoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

## Antotapa

Otetaan suun kautta.

Sildenafil Orion -purutabletteja ei saa puolittaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Typpioksidisyklinen guanosinimonofoosfaatti (cGMP) -systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu vahvistavan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tästä syystä sen samanaikainen käyttö typpioksidin luovuttajien (kuten amyliiniriitin) tai nitraattien kanssa on vasta-aiheista.

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten sildenafilia, ei pidä antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esimerkiksi potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarisairaus, kuten epästabili rintakipu tai vaikea sydämen vajaatoiminta).

Sildenafil Orion on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä nonarteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä,

liittykö kyseinen tapahtuman aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4).

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä, ja siksi sen käyttö on vasta-aiheista näille potilaille: potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, matala verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg), äskettäin aivohalvaus tai sydäninfarkti tai perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus, kuten retinitis pigmentosa (pienellä joukolla näistä potilaista on verkkokalvon fosfodiesteriäsin geneettinen häiriö).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaan terveydentila on syytä selvittää ja tehdä lääkärintarkastus erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sen mahdollisten syiden selvittämiseksi, ennen kuin lääkettä harkitaan.

##### Kardiovaskulaariset riskitekijät

Ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan, lääkärin on syytä arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy jonkinasteinen sydänkohtausriski. Sildenafililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievää ohimenevää verenpaineen laskua (ks. kohta 5.1). Ennen sildenafilin määräämistä lääkärin pitää huolellisesti arvioida, voivatko vasodilatoriset vaikutukset mahdollisesti aiheuttaa haittavaikutuksia potilaille, joilla on eräitä taustatekijöitä, erityisesti seksuaalisen aktiivisuuden yhteydessä. Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma (esimerkiksi aorttaläpän ahtauma tai hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia) tai harvinainen monijärjestelmäsurkastuma (MSA, multiple system atrophy), joka ilmenee vaikeana verenpaineen autonomisen säätelyn häiriönä, ovat erityisen herkkiä vasodilatoiville lääkkeille.

Sildenafilin vahvistaa nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Sildenafilitablettien käytön on markkinoilletulon jälkeen saatujen kokemusten mukaan raportoitu aiheuttavan muun muassa seuraavia vakavia kardiovaskulaarisia tapahtumia, joiden on ajallisesti ilmoitettu olleen yhteydessä sildenafilin käyttöön: sydäninfarkti, epästabili rintakipu, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, kohonnut verenpaine ja matala verenpaine.

Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista oli entuudestaan sydänperäisiä riskitekijöitä. Monet raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdyntän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamien tapahtumien raportoitiin ilmenneen pian Sildenafilitablettien käytön jälkeen, vaikka seksuaalista toimintaa ei ollut. Näiden tapahtumien mahdollista suoraa yhteyttä edellä mainittuihin tekijöihin tai muihin tekijöihin ei voida varmentaa.

##### Priapismi

Sildenafilia ja muita erektiohäiriön hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä on käytettävä varoen, jos potilaan siitin on anatomisesti epämuodostunut (esimerkiksi siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitää hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudosaivourio ja pysyvä potenssin menetys.

##### Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien tai muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien tai muiden sildenafilia sisältävien pulmonaalihypertension

hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (REVATIO) tai erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Tästä syystä yhteiskäyttöä ei suositella.

### Vaikutukset näkökykyyn

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on oma-aloitteisesti raportoitu esiintyneen näkökentän puutoksia (ks. kohta 4.8). Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on sekä oma-aloitteisesti että havainnointitutkimuksessa raportoitu esiintyneen harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) (ks. kohta 4.8). Potilasta on kehoitettava lopettamaan Sildenafil Orion -purutablettien käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hänellä ilmenee äkillinen näkökentän puutos (ks. kohta 4.3).

### Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa

Sildenafilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

### Samanaikainen käyttö alfasalpaajien kanssa

Sildenafilia on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät jotakin alfasalpaajaa, koska näiden lääkeaineiden yhteiskäyttö voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5). Oireet ilmenevät todennäköisimmin neljän tunnin kuluessa sildenafilin annosta. Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajahoidoa saavan potilaan on oltava hemodynaamisesti stabiili ennen sildenafilihoidon aloittamista. Sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella on harkittava (ks. kohta 4.2). Lisäksi lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet ortostaattisen hypotension oireiden varalta.

### Vaikutukset verenvuotoon

Ihmisen verihituleilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa sildenafilin todettiin vahvistavan natriumnitroprussidin antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotakin verenvuototautia tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Tästä syystä sildenafilia on annettava näille potilaille ainoastaan perusteellisen hyöty-haitta-arvioinnin jälkeen.

Purutabletit sisältävät aspartaamia, joka sisältää fenyylialaniinin lähteen. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria. Purutabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosigalaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### Naiset

Sildenafil Orion -purutabletteja ei ole tarkoitettu naisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

#### *In vitro* -tutkimukset:

Sildenafilii metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 3A4 (enimmäkseen) ja -isoentsyymien 2C9 (vähäisessä määrin) kautta. Siksi näiden isoentsyymien estäjät voivat vähentää sildenafilin puhdistumaa ja näiden isoentsyymien indusoijat voivat lisätä sildenafilin puhdistumaa.

#### *In vivo* -tutkimukset:

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sildenafilin puhdistuma väheni, kun sildenafilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin, erytromysiinin tai simetidiinin) kanssa. Vaikka haittatapahtumien määrä ei lisääntynyt näillä potilailla,

25 mg:n aloitusannoksen käyttöä on syytä harkita annettaessa sildenafiliä potilaille, jotka saavat samaan aikaan CYP3A4:n estäjiä.

HIV-proteasin estäjän ritonaviirin (erittäin voimakas P450:n estäjä) ja sildenafiliinin yhteiskäyttö nosti sildenafiliinin huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) 300 % (nelinkertaiseksi) ja sen pitoisuuspinta-alaa (AUC) 1 000 % (11-kertaiseksi), kun ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) ja sildenafiliinin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafiliinin pitoisuus plasmassa oli yhä noin 200 ng/ml, kun pelkkää sildenafiliä käytettäessä sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä on yhdenmukaista ritonaviirin useisiin P450:n substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Sildenafiliini ei vaikuttanut ritonaviirin farmakokinetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella sildenafiliinin yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4), eikä sildenafiliinin enimmäisannos saa missään tilanteessa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin aikana.

HIV-proteasin estäjän sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafiliinin yhteiskäyttö nosti sildenafiliinin  $C_{max}$ -arvoa 140 % ja sen AUC-arvoa 210 % kun sakinaviirin annos oli 1 200 mg kolmesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) ja sildenafiliinin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafiliini ei vaikuttanut sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafiliä annettiin 100 mg:n kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan), sildenafiliinin systeeminen altistus (AUC) suureni 182 prosenttia. Terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa atsitromysiinilla (500 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan) ei todettu vaikutuksia sildenafiliinin tai sen päämetaboliitin AUC-,  $C_{max}$ - tai  $T_{max}$ -arvoon, eliminaation nopeusvakioon tai puoliintumisaikaan. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, nosti terveillä vapaaehtoisilla sildenafiliinin pitoisuutta plasmassa 56 prosenttia, kun sitä annettiin yhdessä sildenafiliinin (50 mg) kanssa.

Greippimehu estää heikosti CYP3A4:n toimintaa suolen seinämässä ja voi nostaa jonkin verran sildenafiliinin pitoisuutta plasmassa.

Antasidit (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) eivät kerta-annoksena vaikuttaneet sildenafiliinin hyötyosuuteen.

Vaikka spesifejä yhteisvaikutustutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei seuraavien lääkeaineiden ja sildenafiliinin samanaikainen käyttö vaikuttanut sildenafiliinin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini ja fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja trisykliset antidepressiivit), tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit, loop-diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, beetasalpaajat tai CYP450:n indusioijat (kuten rifampisiini ja barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteeliinantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusioija, CYP2C9:n indusioija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusioija), annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) annettiin samanaikaisesti sildenafiliinin (annos 80 mg kolmesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa) kanssa, sildenafiliinin AUC väheni 62,6 % ja  $C_{max}$  vastaavasti 55,4 %. Siksi samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n indusioijan, kuten rifampisiinin, annon odotetaan aiheuttavan vielä suurempaa laskua sildenafiliinin pitoisuuteen plasmassa.

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi sillä voi olla vakavia yhteisvaikutuksia sildenafiliinin kanssa.

#### Sildenafiliinin vaikutus muihin lääkkeisiin

##### *In vitro -tutkimukset:*

Sildenafil on sytokromi P450:n isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 µM) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että Sildenafil Orion -purutabletit vaikuttavat niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositeltuja annoksia käytettäessä sildenafilin huippupitoisuus plasmassa on noin 1 µM.

Sildenafilin ja ei-spesifisten fosfodiesterasiasestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### *In vivo -tutkimukset:*

Typpioksidi/cGMP-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu voimistavan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tästä syystä sen samanaikainen käyttö typpioksidin luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3) on vasta-aiheista.

#### *Riosiguaatti*

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sildenafilin samanaikainen anto alfasalpaajahoitoa saavalle potilaalle voi aiheuttaa oireista hypotensiota joillekin herkille yksilöille. Oireet ilmenevät todennäköisimmin neljän tunnin kuluessa sildenafilin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutus-tutkimuksessa potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), annettiin samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) ja sildenafilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg).

Näissä tutkimusryhmissä todettiin, että makuuasennossa mitattuina systolinen ja diastolinen verenpaine alenivat lisää keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa mitattu verenpaine aleni lisää keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun säännöllistä doksatsosiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafilia ja doksatsosiinia, joillakin potilailla raportoitiin symptomaattista ortostaattista hypotensiosta. Potilailla ilmeni myös heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta, mutta ei pyörtymisiä.

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todettu annettaessa sildenafilia (50 mg) samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa. Molemmat aineet metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

Sildenafili (50 mg) ei vahvistanut asetyylisalisyylihapon (150 mg) vuotoaikaa pidentävää vaikutusta.

Sildenafili (50 mg) ei vahvistanut alkoholin verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla, kun veren maksimialkoholipitoisuus oli keskimäärin 80 mg/dl.

Seuraavien verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafilia saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista: diureetit, beetasalpaajat, ACE-estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, verenpainelääkkeet (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuronien salpaajat, kalsiuminestäjät ja alfasalpaajat. Eräässä spesifissä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa sildenafilia (100 mg) annettiin samanaikaisesti amlodipiinin kanssa verenpainepotilaille, makuuasennossa mitattu systolinen verenpaine aleni lisää 8 mmHg. Vastaavasti makuuasennossa mitattu diastolinen verenpaine aleni lisää 7 mmHg. Nämä verenpainelukemien lisäälenemat olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafilia saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafili (100 mg) ei vaikuttanut sakinaviiriin ja ritonaviiriin (HIV-proteaasin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Terveille vapaaehtoisille miehille sildenafilin anto vakaassa tilassa (80 mg x 3/vrk) aiheutti 49,8 % nousun bosentaanin (125 mg x 2/vrk) kokonaisaltistuksessa (AUC) ja vastaavasti 42 % nousun bosentaanin huippupitoisuudessa  $C_{max}$ .

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil Orion -purutabletteja ei ole tarkoitettu naisille.

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana oleville tai imettäville naisille.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa suun kautta annetulla sildenafililla ei todettu olevan oleellisia haittavaikutuksia.

Terveille vapaaehtoisille annettu 100 mg:n oraalinen kerta-annos sildenafilia ei vaikuttanut siittiöiden liikkuvuuteen tai rakenteeseen (ks. kohta 5.1).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Sildenafililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu huimausta ja näköhäiriötä. Potilaiden on syytä tarkkailla Sildenafil Orion -purutableteista saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafilin turvallisuusprofiili perustuu 9 570 potilaaseen 74 lumekontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafililla hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus, heitehuimaus, pahoinvointi, kuumat aallot, näköhäiriöt, syanopsia ja hämartynt näkö.

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta > 10 vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu myyntiluvan haltijalle eikä siten viety turvallisuustietokantaan, tällaisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti määrittää.

##### Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin (hyvin yleiset [ $\geq 1/10$ ], yleiset [ $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ], melko harvinaiset [ $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ], harvinaiset [ $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ]) kaikki lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita kliinisissä tutkimuksissa ilmeni enemmän sildenafililla kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä, sekä lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
<b>Infektiot</b>	
Melko harvinaiset	Nuha
<b>Immuunijärjestelmä</b>	

Melko harvinaiset	Yliherkkyys
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Heitehuimaus
Melko harvinaiset	Uneliaisuus, hypestesia
Harvinaiset	Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus*, kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtyminen
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Väriäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö
Melko harvinaiset	Kyynelinten häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, kirkkaus, sidekalvotulehdus
Harvinaiset	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION)*, verisuonitukos verkkokalvossa*, verkkokalvoverenvuoto, arteriosklerootinen retinopatia, verkkokalvosairaus, glaukooma, näkökenttäpuutos, diplopia, näöntarkkuuden heikkeneminen, myopia, astenopia, lasiaiskellujat, värikalvon häiriö, mydriaasi, valorenkaiden näkeminen, silmäedeema, silmän turpoaminen, silmähäiriö, sidekalvon hyperemia, silmä-ärsytys, epänormaali tuntemus silmässä, silmäluomiturvotus, kovakalvon värimuutos
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus, korvien soiminen
Harvinaiset	Kuuroutuminen
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Takykardia, sydämentykytykset,
Harvinaiset	Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö*, eteisvärinä, epästabili angina pectoris
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Kasvojen punoitus ja kuumoitus, kuumat aallot
Melko harvinaiset	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	Nenän tukkoisuus
Melko harvinaiset	Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus
Harvinaiset	Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt
Melko harvinaiset	Ruokatorven refluksaus, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen
Harvinaiset	Suun hypestesia
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinaiset	Ihottuma
Harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinaiset	Lihaskipu, raajakipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Melko harvinaiset	Hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Harvinaiset	Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, pitkittynyt erektio
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinaiset	Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne
Harvinaiset	Artyisyys



## Tutkimukset

Melko harvinaiset

Kiihtynyt sydämensyke

\* Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

\*\* Väriinään vääristymät: Kloropsia, kromatopsia, syanopsia, erytropisia ja ksantopsia.

\*\*\* Kyynelinten häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelnesteen erity.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kerta-annostutkimuksissa, joissa vapaaehtoisille tutkittaville annettiin sildenafiliä enintään 800 mg:n annos, haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin pienempiä annoksia saaneilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vaikeusaste lisääntyivät. 200 mg:n annos ei lisännyt tehoa, mutta haittavaikutusten (päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumotus, heitehuimaus, ruoansulatushäiriöt, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuus lisääntyi.

Yliannostustapauksessa on annettava tarpeen mukaan tavanmukaista peruselintoimintoja ylläpitävää hoitoa. Munuaisdialyysi ei oletettavasti lisää munuaispuhdistumaa, koska sildenafili sitoutuu voimakkaasti plasmaproteiineihin eikä eliminoidu virtsaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet; erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04B E03.

#### Vaikutusmekanismi

Sildenafili on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä veren virtausta siittämeen ja korjaa heikentynyttä erektiota.

Seksuaalisen stimulaation aikana paisuvaiskudoksessa vapautuva typpioksidi liittyy fysiologiseen mekanismiin, joka saa aikaan siittimen erektion. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin, mikä johtaa suurentuneeseen syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) pitoisuuteen. Tämä aiheuttaa siittimen paisuvaiskudoksen sileiden lihasten relaksaation ja vapauttaa verenvirtauksen paisuvaiskudokseen.

Sildenafili on potentti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodisesteraasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on pilkkoa cGMP:tä paisuvaiskudoksessa. Sildenafili vaikuttaa erektiossa paikallisesti. Sildenafililla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidi/cGMP-systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation yhteydessä, sildenafili estää PDE5:n toiminnan, mikä nostaa cGMP:n pitoisuutta paisuvaiskudoksessa. Tästä syystä seksuaalista stimulaatiota tarvitaan sildenafilin aiotun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafiliini estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka osallistuu erektioprosessiin. Sildenafiliini estää PDE5:tä voimakkaammin kuin muita tunnettuja fosfodiesteraseja. Sildenafiliin PDE5-selektiivisyys on 10-kertainen verrattuna PDE6:een, joka osallistuu fototransduktioon verkkokalvossa. Suurimpina suositeltuina annoksina annetun sildenafiliin PDE5-selektiivisyys on 80-kertainen verrattuna PDE1:een ja yli 700-kertainen verrattuna PDE2:een, PDE3:een, PDE4:ään, PDE7:ään, PDE8:aan, PDE 9:ään, PDE10:een ja PDE11:een. Mikä merkittävä, sildenafiliin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn osallistuva cAMP-spesifinen fosfodiesterasi-isoformi.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Kahden kliinisen tutkimuksen nimienomaisena tarkoituksena oli arvioida aikaa, joka kuluu sildenafiliin ottamisesta sen aikaansaamaan erektioon seksuaalisen stimulaation yhteydessä. Siittimen pletysmografiatutkimuksessa (RigiScan) potilaat, jotka nauttivat sildenafiliinia tyhjän vatsaan, siitin saavutti sukupuoliyhdyntään riittävän 60-prosenttisen jäykkyyden keskimäärin 25 minuutissa (aikaväli oli 12–37 minuuttia). Toisessa RigiScan-tutkimuksessa sildenafiliini sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafiliini laskee verenpainetta lievästi ja ohimenevästi, millä ei useimmiten ole kliinistä merkitystä. Suun kautta annettu 100 mg:n sildenafiliiniannos alensi makuuasennossa mitattua systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpaineessa oli 5,5 mmHg. Nämä verenpainemuutokset ovat yhdenmukaisia sildenafiliin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa sileän lihaksen kohonnut cGMP-taso. Kun terveille vapaaehtoisille tutkittaville annettiin suun kautta enintään 100 mg:n kerta-annos sildenafiliinia, vaikutukset EKG:hen eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin suun kautta annetun 100 mg:n sildenafiliilikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:llä vaikeaa sepelvaltimotautia sairastaneella potilaalla (yli 70 %:n ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa aleni lähtötilanteesta 7 % ja diastolinen verenpaine 6 %. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine aleni 9 %. Sildenafiliini ei vaikuttanut sydämen minuuttitilavuuteen eikä heikentänyt verenvirtausta ahtaautuneissa sepelvaltimoissa.

Rintakivun ilmaantumiseen kuluva ajassa ei esiintynyt kliinisesti merkittäviä eroja, kun sildenafiliinia ja lumelääkettä vertailtiin lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasiustutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät siihen säännöllisesti lääkitystä (nitraatit pois lukien).

Joillakin tutkittavilla havaittiin Farnsworth-Munsell 100 -sävytestissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erotuskyvyssä (sininen/vihreä) yhden tunnin kuluttua 100 mg:n annoksesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei enää ollut havaittavissa. Tämä muutos värisävyjen erotuskyvyssä liittyy oletettavasti estovaikutukseen, joka sildenafiliinilla on verkkokalvon fototransduktiokaskadiin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafiliini ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Suppeassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafiliinia kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin kartta, värien erotuskyky liikennevalostimulaatioissa, Humphrey-perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

Kun sildenafiliinia annettiin 100 mg:n kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille, siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu muutoksia.

### *Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista*

Sildenafilia on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8 000 19–87-vuotiaalle potilaalle. Tutkimuksissa olivat edustettuina seuraavat potilasryhmät: iäkkäät potilaat (19,9 %), verenpainetautipotilaat (30,9 %), diabetespotilaat (20,3 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (5,8 %), hyperlipidemiapotilaat (19,8 %), selkäydinvammapotilaat (0,6 %), masennusta sairastavat potilaat (5,2 %), potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7 %) tai eturauhasen radikaalileikkaus (3,3 %). Seuraaviin ryhmiin kuuluvien potilaiden määrä oli vähäinen, tai kyseisen ryhmän potilaita ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on tehty lantion alueen leikkaus tai jotka ovat saaneet sädehoitoa, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä eräitä kardiovaskulaarisairauksia sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

Tutkimuksissa, joissa käytettiin kiinteää annostusta, potilaista 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) ja 82 % (100 mg) ilmoitti hoidon parantaneen erektiota, kun lumelääkettä käyttäneessä ryhmässä osuus oli 25 %. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sildenafililääkityksen keskeyttäneiden osuus oli vähäinen ja samaa luokkaa kuin lumelääkettä käyttäneessä ryhmässä. Kun otetaan huomioon kaikki kliiniset tutkimukset, erektioiden paranemisesta ilmoittaneiden potilaiden osuus potilasryhmittäin oli seuraava: potilaat, joilla oli psykogeenisiä erektiohäiriötä (84 %), potilaat, joilla oli sekalaisia erektiohäiriöitä (77 %), potilaat, joilla oli elimellisiä erektiohäiriöitä (68 %), iäkkäät potilaat (67 %), diabetespotilaat (59 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (69 %), verenpainepotilaat (68 %), TURP-potilaat (61 %), eturauhasen radikaalileikkauspotilaat (43 %), selkäydinvammapotilaat (83 %), masennuspotilaat (75 %). Sildenafilin teho ja turvallisuus säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen:

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Suun kautta tyhjään vatsaan annetun sildenafilin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia). Suun kautta annetun sildenafilin absoluuttinen hyötyosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Suositeltuja annoksia (25–100 mg) käytettäessä suun kautta otetun sildenafilin AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (T<sub>max</sub>) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja C<sub>max</sub> arvo pienenee keskimäärin 29 %.

### Jakautuminen:

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V<sub>d</sub>) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg:n annoksen jälkeen sildenafilin suurin keskimääräinen kokonaispitoisuus plasmassa on noin 440 ng/ml (CV 40 %). Sildenafilii (ja sen tärkein kiertävä metaboliitti, N-desmetyyli) sitoutuu plasman proteiineihin 96-prosenttisesti, vapaan sildenafilin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen ei riipu lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

Terveillä vapaaehtoisilla vähemmän kuin 0,0002 % (keskimäärin 188 ng) sildenafilin 100 mg:n kerta-annoksesta löytyi ejakulaatiosta 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

### Biotransformaatio:

Sildenafilii metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4:n (pääreitti) ja CYP2C9:n (sivureitti) välityksellä. Sildenafilin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafilin N-demetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samankaltainen fosfodiesterasiselektiivisyyden profiili kuin sildenafililla, ja sen *in vitro* -voimakkuus PDE5:n suhteen on noin 50 % pienempi kuin kanta-aineella. Tämän metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin 40 % sildenafilin pitoisuuksista. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin neljä tuntia.

### Eliminaatio:

Sildenafilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h ja tästä seuraava terminaalinen puolintumisaika 3–5 h. Sekä suun kautta että laskimonsisäisesti annettu sildenafili erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 80 % suun kautta annetusta annoksesta) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (noin 13 % suun kautta annetusta annoksesta).

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Iäkkäät*

Sildenafilipuhdistuma pieneni terveillä iäkkäillä (vähintään 65-vuotiaat) vapaaehtoisilla tutkittavilla, minkä seurauksena sildenafilin ja sen aktiivisen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat noin 90 % suuremmat kuin terveillä nuoremmilla vapaaehtoisilla (18–45-vuotiaat). Iästä johtuvat erot sildenafilin sitoutumisessa plasman proteiineihin suurensivat vapaan sildenafilin pitoisuutta vastaavasti noin 40 %.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

50 mg:n kerta-annos sildenafilia suun kautta ei muuttanut sildenafilin farmakokinetiikkaa vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma = 30–80 ml/min). N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen AUC-arvo suureni 126 % ja  $C_{\max}$ -arvo 73 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisin tutkittaviin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 100 % ja  $C_{\max}$ -arvo 88 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisin tutkittaviin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC ja  $C_{\max}$ -arvot suurensivat merkitsevästi (200 % ja 79 %).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikkea maksakirroosi (Child-Pughin luokat A ja B), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 84 % ja  $C_{\max}$  47 % verrattuna samanikäisiin vapaaehtoisin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Sildenafilin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktio- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Polakriiliinika lium  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Povidoni K-30  
Aspartaami (E951)  
Minttuaromi (maltodekstriini, muunneltu tärkkelys [maissi] ja minttuöljy [Mentha arvensis])  
Kaliumhydroksidi tai suolahappo (pH:n säätelyyn)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

50 mg: PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää 8, 12 tai 24 purutablettia.

100 mg: PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää 8, 12 tai 24 purutablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

50 mg: 31267  
100 mg: 31268

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.12.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.5.2018