

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sildenafil Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Sildenafil Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sildenafil Orion 25 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi tabletti sisältää sildenafilisitraattia määrän, joka vastaa 25 mg:aa sildenafilia.  
Apuaine: tartratsiini ..... 5 mikrogrammaa.

Sildenafil Orion 50 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi tabletti sisältää sildenafilisitraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa sildenafilia.  
Apuaine: tartratsiini ..... 9 mikrogrammaa.

Sildenafil Orion 100 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Yksi tabletti sisältää sildenafilisitraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa sildenafilia.  
Apuaine: tartratsiini ..... 18 mikrogrammaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen  
25 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöristettyjä, ympyränmuotoisia tabletteja.  
50 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöristettyjä, ympyränmuotoisia tabletteja.  
100 mg:n tabletit ovat sinisiä, kalvopäällysteisiä, pyöristettyjä, ympyränmuotoisia tabletteja.

## 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

Otetaan suun kautta.

#### *Käyttö aikuisille:*

Suosittelun 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 -tabletteja otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa, lääkkeen vaikutuksen alkaminen

saattaa viivästyä verrattuna paastotilaan (ks. kohta 5.2).

*Käyttö ikääntyneille potilaille:*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

*Käyttö potilaille, joilla on 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 nostaa 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

*Käyttö potilaille, joilla on 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 nostaa 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

*Käyttö lapsille ja nuorille:*

Sildenafil Orion -tabletteja 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).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Typpioksidisi/syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP) -systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu vahvistavan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tästä syystä sen samanaikainen käyttö typpioksidin luovuttajien (kuten amyylinitriitin) tai nitraattien kanssa on vasta-aiheista.

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, liittyykö 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), äskettäinen 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 lääkehoitoa harkitaan.

Ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan, lääkärin on syytä arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy jonkinasteinen sydänkohtausriski. Sildenafilillä 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 lääkeaineille.

Sildenafilillä 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, epästabiili 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.

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

Sildenafilin ja muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Tästä syystä yhteiskäyttöä ei suositella.

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näkökentän puutoksia ja joissakin tapauksissa non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia. Potilasta on kehoitettava lopettamaan Sildenafil Orion -tablettien käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hänellä ilmenee äkillinen näkökentän puutos (ks. kohta 4.3).

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

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 sildenafiliilin annosta. Ortostaattisen hypertension riskin minimoimiseksi alfasalpaajahoitoa saavan potilaan on oltava hemodynaamisesti stabiili ennen sildenafiliilihoidon aloittamista. Sildenafiliilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella on harkittava (ks. kohta 4.2). Lisäksi lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet ortostaattisen hypotension oireiden varalta.

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

Sildenafil Orion -tablettien kalvopäällyste sisältää tartratsiinia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita ja astmaa erityisesti potilaille, jotka ovat allergisia asetyylilisäylylihapolle.

Sildenafil Orion -tabletteja ei ole tarkoitettu naisille.

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

##### *Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliiliin*

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

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

###### *In vivo* -tutkimukset:

Kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisten analyysien mukaan sildenafiliilin puhdistuma väheni, kun sildenafiliilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (kuten ketokonatsolin, erytromysiinin tai simetidiinin) kanssa. Vaikka häiritsevien tapahtumien määrä ei lisääntynyt näillä potilailla, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä on syytä harkita annettaessa sildenafiliilia potilaille, jotka saavat samaan aikaan CYP3A4:n estäjiä.

HIV-proteasiinin estäjän ritonaviirin (erittäin voimakas P450:n estäjä) ja sildenafiliilin yhteiskäyttö nosti sildenafiliilin 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 sildenafiliilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafiliilin pitoisuus plasmassa oli yhä noin 200 ng/ml, kun pelkkää sildenafiliilia käytettäessä sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä on yhdenmukaista ritonaviirin useisiin P450:n substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Sildenafiliili ei vaikuttanut ritonaviirin farmakokinetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella sildenafiliilin yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4), eikä sildenafiliilin enimmäisannos saa missään tilanteessa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin aikana.

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

Kun sildenafiliilia annettiin 100 mg:n kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on spesifi CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan), sildenafiliilin systeeminen altistus (AUC) suureni 182 prosenttia. Terveillä vapaaehtoisilla miehillä

tehdyssä tutkimuksessa atsitromysiinilla (500 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan) ei todettu vaikutuksia sildenafiliin 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 sildenafiliin pitoisuutta plasmassa 56 prosenttia, kun sitä annettiin yhdessä sildenafiliin (50 mg) kanssa.

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

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

Vaikka spesifejä yhteisvaikutustutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei seuraavien lääkeaineiden ja sildenafiliin samanaikainen käyttö vaikuttanut sildenafiliin 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 indusoijat (kuten rifampisiini ja barbituraatit).

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

#### *Sildenafiliin vaikutus muihin lääkkeisiin*

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

Sildenafilii on sytokromi P450:n isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että Sildenafil Orion -tabletit vaikuttavat niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositeltuja annoksia käytettäessä sildenafiliin huippupitoisuus plasmassa on noin 1  $\mu M$ .

Sildenafiliin ja ei-spesifisten fosfodiesterasiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyramidolin, välisistä yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

##### *In vivo -tutkimukset:*

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

Sildenafiliin samanaikainen anto alfasalpaajahoitoa saavalle potilaalle voi aiheuttaa oireista hypotensiota joillekin herkille yksilöille. Oireet ilmenevät todennäköisimmin neljän tunnin kuluessa sildenafiliin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), annettiin samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) ja sildenafiliia (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 sildenafiliia ja doksatsosiinia, joillakin potilailla raportoitiin symptomaattista ortostaattista hypotensiosta. Potilailla ilmeni myös heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta, mutta ei pyörtymisiä.

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

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

Sildenafil (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 sildenafiliä 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 sildenafiliä (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 lisäälemät olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafiliä saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafil (100 mg) ei vaikuttanut sakinaviirin ja ritonaviirin (HIV-proteaasin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Sildenafil Orion -tabletteja ei ole tarkoitettu naisille.

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Sildenafilitablettien turvallisuusprofiili perustuu 67 lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saatuihin tietoihin 8 691 potilaasta, jotka saivat suositeltua annosta. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafililla hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumotus, ruoansulatusvaivat, näköhäiriöt, nenän tukkoisuus, heitehuimaus ja värinäön vääristymät.

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

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 merkittävät haittavaikutukset, joita sildenafililla ilmeni kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä. Lisäksi taulukossa on mainittu myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut lääketieteellisesti merkittävät haittavaikutukset esiintymistiheydeltään ”tuntemattomina”. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinaiset	Yliherkkyysoireet
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Heitehuimaus
Melko harvinaiset	Uneliaisuus, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, pyörtäminen
Tuntematon	Ohimenevä iskeeminen kohtaus, kouristuskohtaus, kouristuskohtauksen uusiutuminen
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Näköhäiriöt, värinäön vääristymät
Melko harvinaiset	Silmän sidekalvohäiriöt, silmähäiriöt, kyynelintien häiriöt, muut silmähäiriöt
Tuntematon	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION), verisuonitukos verkkokalvossa, näkökenttäpuutos
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus, tinnitus
Harvinaiset	Kuuroutuminen*
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Kasvojen punoitus ja kuumotus
Harvinaiset	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Sydämentykytys, takykardia
Harvinaiset	Sydäninfarkti, eteisvärinä
Tuntematon	Kammiooperäinen rytmihäiriö, epästabiili rintakipu, sydänperäinen äkkikuolema
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	Nenän tukkoisuus
Harvinaiset	Nenäverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset	Ruoansulatushäiriöt
Melko harvinaiset	Oksentelu, pahoinvointi, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	
Melko harvinaiset	ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Tuntematon	Priapismi, pitkittynyt erektio
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinaiset	Rintakipu, väsymys
<b>Tutkimukset</b>	
Melko harvinaiset	Kiihtynyt sydämen syke

\* Kuulo ja tasapainoelin: Äkillinen kuuroutuminen. Kaikkien PDE5:n estäjien (myös sildenafilin) käytön yhteydessä on myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ja kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettu pienellä määrällä potilaita äkillistä kuulon heikentymistä tai kuulonmenetystä.

## 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: Lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriöiden hoitoon. ATC-koodi: G04B E03.

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

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

Sildenafili on potenti ja selektiivinen cGMP-spesifisen fosfodisesteraasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on pilkkoa cGMP:tä paisuvaiskudoksessa. Sildenafili vaikuttaa erektiossa paikallisesti. Sildenafilililla 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 sildenafiliin aiotun farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafiliin estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka osallistuu erektioprosessiin. Sildenafili estää PDE5:tä voimakkaammin kuin muita tunnettuja fosfodiesteraseja. Sildenafilin 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 merkittäväntä, sildenafilin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn osallistuva cAMP-spesifinen fosfodiesteri-isoformi.

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

Sildenafili laskee verenpainetta lievästi ja ohimenevästi, millä ei useimmiten ole kliinistä merkitystä. Suun kautta annettu 100 mg:n sildenafiliannos 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 sildenafiliä, vaikutukset EKG:hen eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin suun kautta annetun 100 mg:n sildenafilikerta-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 %. Sildenafilii ei vaikuttanut sydämen minuuttitilavuuteen eikä heikentänyt verenvirtausta ahtaautuneissa sepelvaltimoissa.

Rintakivun ilmaantumiseen kuluva ajassa ei esiintynyt kliinisesti merkittäviä eroja, kun sildenafiliä ja lumelääkettä vertailtiin lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa räsitus tutkimuksessa. 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 sildenafililla on verkkokalvon fototransduktiokaskadiin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafilii ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Suppeassa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafiliä kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin kartta, värien erotuskyky liikennevalostimulaatiossa, Humphrey-perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

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

#### *Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista*

Sildenafiliä 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 erektiohäiriöitä (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 sildenafiliilin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia). Suun kautta annetun sildenafiliilin absoluuttinen hyötyosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Suositeltuja annoksia (25–100 mg) käytettäessä suun kautta otetun sildenafiliilin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafiliilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki ( $T_{\max}$ ) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja  $C_{\max}$ -arvo pienenee keskimäärin 29 %.

#### ***Jakautuminen:***

Sildenafiliilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg:n annoksen jälkeen sildenafiliilin 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 sildenafiliilin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen ei riipu lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

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

#### ***Metabolia***

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

#### ***Eliminaatio:***

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

#### ***Farmakokinetiikka erityisryhmillä***

##### **Iäkkäät potilaat:**

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

##### **Munuaisten vajaatoiminta**

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

### **Maksan vajaatoiminta**

Sildenafilipuhdistuma pieneä vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikea 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 reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin:

Selluloosajauhe

Vedetön kolloidinen piioksidi

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini (E1518)

Indigokarmiini (E132)

Briljanttisininen (E133)

Tartratsiini (E102)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikotelossa, joka sisältää 2, 4, 8 tai 12 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg: MTnr 27866  
50 mg: MTnr 27867  
100 mg: MTnr 27868

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.4.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.3.2011