

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sildenafil Orifarm 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sildenafil Orifarm 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Sildenafil Orifarm 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Sildenafil Orifarm 25 mg:

Jokainen tabletti sisältää sildenafilisitraattia vastaten 25 mg sildenafilia.

Apuaine: tartratsiini 5 mikrogrammaa.

Sildenafil Orifarm 50 mg:

Jokainen tabletti sisältää sildenafilisitraattia vastaten 50 mg sildenafilia.

Apuaine: tartratsiini 9 mikrogrammaa.

Sildenafil Orifarm 100 mg:

Jokainen tabletti sisältää sildenafilisitraattia vastaten 100 mg sildenafilia.

Apuaine: tartratsiini 18 mikrogrammaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg:n tabletit ovat sinisiä, kaksoiskupera, pyöreitä kalvopäällystettyjä tabletteja

50 mg:n tabletit ovat sinisiä, kaksoiskupera, pyöreitä kalvopäällystettyjä tabletteja

100 mg:n tabletit ovat sinisiä, kaksoiskupera, pyöreitä kalvopäällystettyjä tabletteja

### **4. KLIINiset TIEDOT**

#### **4.1 Käyttöaiheet**

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

Jotta Sildenafil Orifarm toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Otetaan suun kautta.

### *Käyttö aikuisilla:*

Suositusannos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa. Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 100 mg:an tai laskea 25 mg:an. Suurin suositeltu annos on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Sildenafil Orifarm otettuna samanaikaisesti ruoan kanssa saattaa viivästyttää lääkkeen vaikutuksen alkamista (ks. Kohta 5.2).

### *Käyttö vanhuksilla:*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

### *Käyttö potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta:*

Kohdan "Käyttö aikuisilla" 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) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 50 mg:an ja edelleen 100 mg:an.

### *Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla:*

Koska sildenafilin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esim. kirroosi) tulee 25 mg:n annosta harkita. Tehon ja siedettävyyden mukaan annos voidaan nostaa 50 mg:an ja edelleen 100 mg:an.

### *Käyttö lapsilla ja nuorilla:*

Sildenafil Orifarm -valmistetta ei ole indisoitu alle 18-vuotiaille.

### *Käyttö potilailla, jotka käyttävät jotain muuta lääkettä:*

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

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 lisäävän nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta; sen vuoksi sen

samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on kontraindisoitu.

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, myöskään sildenafiliä, ei pitäisi antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esim. potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus kuten epästabili rintakipu tai vaikea sydämen vajaatoiminta).

Sildenafil Orifarm -VALMISTETTA ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästään nonarteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyykö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4)

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä ja siksi sen käyttö näille potilaille on kontraindisoitu: Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, alhainen verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg), äskettäinen aivohalvaus tai sydäninfarkti, tai perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus kuten retinitis pigmentosa (pienellä osalla näistä potilaista on verkkokalvon fosfodiesteriaasin geneettinen häiriö).

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

Potilaan terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus on syytä suorittaa erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi ennen kuin lääkettä harkitaan.

Ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan, lääkärin tulee arvioida potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy tietynasteinen sydänkohtausriski. Sildenafililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1). Ennen sildenafilin määräämistä lääkärin tulee huolellisesti arvioida voisiko potilaille, joilla on tiettyjä taustatekijöitä, aiheutua haittavaikutuksia kyseisistä vasodilatoivista vaikutuksista, erityisesti seksuaalisen aktiivisuuden yhteydessä. Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma (esim. aorttaläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia) tai ne potilaat, joilla on harvinainen usean järjestelmän rappeumaoireyhtymä (multiple system atrophy), joka ilmenee vaikeana verenpaineen autonomisen säätelyn häiriönä, ovat herkempiä vasodilatoiville aineille.

Sildenafil lisää nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön on raportoitu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat kuten sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, hypertensio ja hypotensio.

Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Useimmat raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdynnän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia raportoitiin pian sildenafilin ottamisen jälkeen vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. Sitä, liittyvätkö nämä tapahtumat suoraan edellä

mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin, on mahdotonta ratkaista.

Varovaisuutta on noudatettava erektiohäiriölääkkeitä, myös sildenafiliä käytettäessä, kun hoidetaan erektiohäiriötä potilailla, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Sildenafilin ja muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Sen vuoksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näkökentän puutoksia ja joissakin tapauksissa non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION). Jos potilaalla ilmenee äkillinen näkökentän puutos, häntä on kehoitettava lopettamaan Sildenafil Orifarm -valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

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

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin annossa potilaalle, joka käyttää alfasalpaajaa, koska näiden lääkeaineiden yhteisänto voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota (ks. kohta 4.5). Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta. Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajaa saavan potilaan tulisi olla hemodynaamisesti stabiili ennen sildenafilihoidon aloittamista. Sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella on harkittava (ks. kohta 4.2). Lisäksi lääkärin tulisi antaa potilaalle toimintaohjeet ortostaattisen hypotension oireiden varalta.

Ihmisten verihytaleilla suoritetuissa *In vitro* -tutkimuksissa sildenafilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin (typen oksidien luovuttaja) antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotain verenvuototautia tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Siksi sildenafiliä tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiärvioinnin jälkeen.

Sildenafil Orifarm -tablettien kalvopäällyste sisältää tartratsiinia joka voi aiheuttaa allergiaa ja astmaa etenin asetyylisalisylihapolle allergisilla potilailla.

Sildenafil Orifarm -valmistetta ei ole indisoitu naisten käyttöön.

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

##### *Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin*

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

Sildenafili metaboloituu pääasiallisesti sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien 3A4 (enimmäkseen) ja 2C9 (vähäisessä määrin) kautta. Siksi näiden isoentsyymien estäjät voivat vähentää sildenafilin

puhdistumaa.

*In vivo -tutkimukset:*

Kliinisten tutkimusten populaatio-farmakokineettisten analyysien mukaan sildenafiliin puhdistuma pienentyi, kun sildenafilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (ketokonatsoli, erytromysiini, simetidiini) kanssa. Vaikka haittavaikutustapausten määrä ei lisääntynyt sildenafiliin ja samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä tulee harkita.

HIV-proteaasin estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafiliin yhteiskäyttö aiheutti 300% kasvun sildenafiliin huippupitoisuuteen (C max) (4-kertainen) sekä 1000% kasvun sildenafiliin pitoisuuspinta-alaan (AUC) (11-kertainen). Ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiliin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafiliin pitoisuus plasmassa oli vielä 200 ng/ml. Annettaessa ainoastaan sildenafilia, sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä tieto on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien merkittävien vaikutusten kanssa. Sildenafilillä ei ollut vaikutusta ritonaviirin farmakokineetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4) ja joka tapauksessa sildenafiliin enimmäisannoksen ei tulisi ylittää 25 mg:aa 48 tunnin sisällä.

HIV-proteaasin estäjä sakinaviirin (CYP3A4-estäjä) ja sildenafiliin yhteiskäyttö aiheutti 140% kasvun sildenafiliin huippupitoisuuteen (C max) sekä 210% kasvun sildenafiliin pitoisuuspinta-alaan (AUC). Sakinaviirin annos oli 1200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiliin 100 mg kertaannoksena.

Sildenafilillä ei ollut vaikutusta sakinaviirin farmakokineetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafilia annettiin 100 mg kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on spesifi CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti/vrk viiden vrk ajan), suureni sildenafiliin systeeminen altistus (AUC) 182 %. Atsitromysiinin (500 mg päivittäin kolmen päivän ajan) vaikutuksesta normaaleiden terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, Cmax- tai tmax-arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafiliin tai sen päämetaboliitin puoliintumisaikaan ei saatu näyttöä. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, annosteltuna terveille vapaaehtoisille yhdessä sildenafiliin (50 mg) kanssa suurensi sildenafiliin plasmapitoisuutta 56%.

Koska greippimehu on heikko CYP3A4:n estäjä suolen seinämässä, saattaa sildenafiliin ja greippimehun yhteiskäyttö nostaa sildenafiliin pitoisuutta plasmassa kohtalaisesti.

Antasidi (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) kerta-annoksena ei vaikuttanut sildenafiliin hyötyosuuteen.

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut

vaikutusta sildenafiliin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini, fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinotonestäjät, trisykliset antidepressantit), tiatsidit ja sen sukuiset diureetit, loop-diureetit, kaliumia säästävät diureetit, ACEestäjät, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat tai CYP450:n indusoijat (kuten rifampisiini, barbituraatit).

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

### *Sildenafilin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

#### *In vitro -tutkimukset:*

Sildenafil on sytokromi P450 isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ja 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 µM) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että sildenafililla on vaikutusta niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositetuilla annoksilla sildenafilin plasman huippukonsentraatio on noin 1 µM.

Sildenafilin ja ei-spesifien fosfodiesterasiiestäjien kuten teofylliinin ja dipyridamolin välisistä interaktioista ei ole tietoa.

#### *In vivo -tutkimukset:*

Typpioksidi/syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu potensoivan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta; siksi sitä ei saa antaa samanaikaisesti typpioksidien luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen sildenafilin anto potilaalle, joka saa alfasalpaajahoidoa voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota. Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa annettiin sildenafilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg) potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu ja vakiintunut alfasalpaajalääkitys doksatsosiinilla (4 mg ja 8 mg).

Tässä tutkimuspopulaatiossa

verenpaine aleni lisää annosryhmittäin makuuasennossa mitattuna keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun säännöllistä doksatsosiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafilia, joillakin potilailla raportoitiin oireista ortostaattista hypotensiota. Ilmoitusten mukaan potilailla ilmeni heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta mutta ei pyörtymisiä.

Mitään merkittävää interaktioita ei esiintynyt, kun sildenafilia (50 mg) annettiin samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa, jotka molemmat metaboloituvat CYP2C9 välityksellä.

Sildenafilia (50 mg) ei voimistanut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa pidentynyttä vuotoaikaa.

Sildenafil (50 mg) ei lisännyt alkoholin verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla, kun veren maksimialkoholipitoisuus oli keskimäärin 0.8 promillea.

Seuraavien verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien: diureettien, beetasalpaajien, ACE:n estäjien, angiotensiini II estäjien, verenpainelääkkeiden (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuronien salpaajien, kalsiuminestäjien sekä alfa-adrenergisten reseptorien estäjien käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafilia saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista. Yhdessä spesifissä interaktiotutkimuksessa annettiin 100 mg sildenafilia samanaikaisesti amlodipiinin kanssa verenpainepotilaille. Makuulla mitatun systolisen verenpaineen lasku oli 8 mmHg ja vastaava makuulla mitatun diastolisen verenpaineen lasku oli 7 mmHg. Nämä verenpaineen laskut olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafilia saaneilla terveillä vapaaehtoisilla, eikä sildenafililla ja amlodipiinilla ollut synergistisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Sildenafililla (100 mg) ei ollut vaikutusta sakinaviiriin ja ritonaviiriin (HIV-proteasasin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

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

Sildenafil Orifarm ei ole indisoitu naisten käyttöön.

Rottien ja kaniin lisääntymistutkimuksissa oraalisesti annetun sildenafilin ei todettu aiheuttaneen mitään oleellisia haittavaikutuksia.

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on ilmennyt sildenafililla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden tulisi tarkkailla Sildenafil Orifarm -valmisteesta saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Sildenafil Orifarm -valmisteen turvallisuusprofiili perustuu 8 691 potilaaseen, jotka saivat suositeltua annostusta 67

lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafililla hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, ruoansulatusvaivat, näköhäiriöt, nenän tukkoisuus, heitehuimaus ja värinäön vääristymät.

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta

> 9 vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu myyntiluvan haltijalle eikä siten viety turvallisuustietokantaan, tällaisten 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 tärkeät haittavaikutukset, joita kliinisissä tutkimuksissa ilmeni enemmän sildenafililla kuin lumelääkkeellä.

Lisäksi taulukossa on mainittu myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset esiintymistiheydeltään 'tuntemattomina'.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinaiset	Yliherkkyysoireet
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Heitehuimaus
Melko harvinaiset	Uneliaisuus, hypestesia
Harvinaiset	Aivoverisuonitapahtuma, pyörtyminen
Tuntematon	Ohimenevä iskeeminen kohtaus, kouristuskohtaus, kouristuskohtauksen uusiutuminen
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Näköhäiriöt, värinäön vääristymät
Melko harvinaiset	Silmön sidekalvohäiriöt, silmähäiriöt, kyynelintimen häiriöt, muut silmähäiriöt

Tuntematon	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION), verisuonitukos verkkokalvossa, näkökenttäpuutos
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus, korvien soiminen
Harvinaiset	Kuuroutuminen*
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Kasvojen punoitus ja kuumeitus
Harvinaiset	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Sydämentykytykset, takykardia
Harvinaiset	Sydäninfarkti, eteisvärinä
Tuntematon	Kammioperäinen rytmihäiriö, epästabiili angina pectoris, 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 kudos</b>	
Melko harvinaiset	Ihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melkoharvinaiset	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 sydämensyke

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

#### 4.9 Yliannostus

Vapaaehtoisilla suoritetuissa kerta-annostutkimuksissa aina 800 mg:n annokseen asti haittavaikutukset olivat samoja kuin pienempiä annoksia käytettäessä, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuus ja voimakkuus kasvoivat. 200 mg:n annokset eivät lisänneet tehoa mutta lisäsivät haittavaikutusten (päänsärky, punastelu, huimaus, ylävatsavaivat, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuutta.

Yliannostustapauksessa käytetään tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää perushoitoa. Dialyysin ei uskota lisäävän munuaispuhdistumaa, sillä sildenafili on voimakkaasti plasmaproteiineihin sitoutunut eikä erity virtsaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriöiden hoitoon.  
ATC-koodi: G04B E03

Sildenafilin on oraalinen erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä verenvirtausta penikseen ja korjaa heikentynyttä erektiota.

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

Sildenafilfiili on potentti ja selektiivinen cGMP -spesifisen fosfodiesteri-tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on hajottaa cGMP paisuvauskudoksessa. Sildenafilfiilillä on erektiossa paikallinen vaikutus. Sildenafilfiilillä ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvauskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen.

Kun typpioksidi/cGMP -systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation johdosta, sildenafilfiili estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneeseen cGMP-pitoisuuksiin paisuvauskudoksessa. Sen vuoksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota sildenafilfiilin hyödyllisen farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafilfiilin estävän selektiivisesti PDE5:ttä, joka liittyy erektioprosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:ttä kuin muita tunnettuja fosfodiesteriaseja. Sildenafilfiili on 10 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE6:n estäjä, jota tarvitaan verkkokalvon fototransduktiossa. Annettuna suurimmilla suositelluilla annoksilla sildenafilfiili on 80 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE1:n estäjä ja yli 700 kertaaselektiivisempi PDE5:n kuin PDE2:n, PDE3:n, PDE4:n, PDE7:n, PDE8:n, PDE9:n, PDE10:n ja PDE11:n estäjä. Erityisesti sildenafilfiili estää PDE5:ttä yli 4000 kertaa selektiivisemmin kuin PDE3:a, joka on cAMP spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesteri-tyyppi.

Kaksi kliinistä tutkimusta suunniteltiin arvioimaan erityisesti aikaa lääkkeen ottamisesta sildenafilfiilin aikaansaamaan erektioon (seksuaalisen stimulaation yhteydessä). Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa potilailla, jotka nauttivat sildenafilfiilia tyhjän vatsaan, saavutettiin 60 % peniksen jäykkyys (riittää sukupuoliyhdyntään) keskimäärin 25 minuutissa (aika vaihteli 12-37 minuuttia). Toisessa RigiScan tutkimuksessa sildenafilfiili sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4-5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafilfiili aiheuttaa lievää ja ohimenevää verenpaineen laskua, millä useimmiten ei ole kliinistä merkitystä. 100 mg:n oraalinen annos sildenafilfiilia laski makuulla mitattuna systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpaineessa oli 5,5 mmHg. Tämä verenpaineen lasku on yhdenmukainen sildenafilfiilin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa sileän lihaksen kohonnut cGMP-taso. Terveille vapaaehtoisille annetuilla oraalilla kerta-annoksilla aina 100 mg:an asti ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG:hen.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin oraalisen 100 mg:n sildenafilfiilikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:sta vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavalla potilaalla (yli 70 % ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa laski 7 % ja diastolinen 6 % verrattuna lähtötasoon. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine laski 9 %. Sildenafilfiilillä ei ollut vaikutusta sydämen minuuttivolyyymiin, eikä se vaikeuttanut veren virtausta ahtauneissa sepelvaltimoissa.

Rintakivun ilmaantumiseen kuluvassa ajassa ei esiintynyt kliinisesti merkittäviä eroja, kun sildenafilfiilia ja lumelääkettä vertailtiin lumekontrolloidussa kaksoissokeassa rasisuskoe-tutkimuksessa, johon osallistui 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät säännöllisesti lääkitystä (poislukien nitraatit) angina pectorikseen.

Joillakin henkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100:n värin testissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erottamisessa (sininen/vihreä) tunnin kuluttua 100 mg:n annoksen ottamisesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta ei mitään tällaista vaikutusta ollut havaittavissa. Tämän muutoksen värien erottamisessa oletetaan liittyvän PDE6:n inhibitioon verkkokalvon fototransduktiokaskadissa. Sildenafilillä ei ole vaikutusta näön terävyyteen eikä kontrastiherkkyteen. Suppeassa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli todettu varhainen iästä riippuva makuladegeneraatio (n=9), sildenafili (kerta-annos 100 mg) ei aiheuttanut merkitseviä muutoksia suoritetuissa näkötestauksissa (näön terävyys, Amslerin verkko, värien erottelukyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

Kun sildenafilia 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:lle 19-87-vuotiaalle potilaalle. Näissä tutkimuksissa seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: vanhukset (19,9%), verenpainetautiä sairastavat potilaat (30,9%), diabetespotilaat (20,3%), potilaat, joilla on iskeeminen sydänsairaus (5,8%), hyperlipidemia (19,8%), selkäydinvamma (0,6%), depressio (5,2%), sekä potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7%) tai eturauhasen radikaalileikkaus (3,3%).

10

Potilasmäärät seuraavissa ryhmissä olivat vähäiset tai niitä ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on suoritettu lantion alueen leikkaus, jotka ovat saaneet sädehoitoa, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä tiettyä kardiovaskulaarista sairautta sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

Kiinteän annostuksen tutkimuksissa potilaista 62% (25 mg), 74% (50 mg) ja 82% (100 mg) ilmoitti hoidon parantaneen heidän erektiotaan verrattaessa lumelääkkeeseen (25%). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sildenafililääkityksen keskeyttäneiden osuus oli vähäinen, samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä.

Kun otetaan huomioon kaikki kliiniset tutkimukset erektioiden paranemista ilmoittaneiden potilaiden osuus potilasryhmittäin oli seuraava: Psykogeeniset erektiohäiriöt (84%), sekalaiset erektiohäiriöt (77%), elimelliset erektiohäiriöt (68%), vanhukset (67%), diabetespotilaat (59%), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (69%), verenpainepotilaat (68%), TURP-potilaat (61%), eturauhasen radikaalileikkauspotilaat (43%), selkäydinvammapotilaat (83%) ja depressiopotilaat (75%). Sildenafilin turvallisuus ja teho säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### *Imeytyminen:*

Sildenafili imeytyy nopeasti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 30-120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia) tyhjään vatsaan annettuna. Absoluuttinen hyötyosuus oraaliossa annostuksessa on keskimäärin 41% (rajat 25-63%). Suositelluilla annoksilla (25-100 mg) suun kautta otettuna sildenafilin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus C<sub>max</sub> kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen huippupitoisuuden saavuttamisessa sekä keskimäärin 29% pienennyksen huippupitoisuuteen.

#### *Jakautuminen:*

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) on 105 litraa, joten sildenafili jakautuu kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg annoksen jälkeen sildenafilin suurin keskimääräinen kokonaispitoisuus plasmassa oli noin 440 ng/ml (CV 40%). Koska sildenafili (ja sen tärkein N-desmetyylimetaboliitti) sitoutuu 96%:sti plasman proteiineihin on vapaan sildenafilin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaiskonsentraatiosta.

Terveillä vapaaehtoisilla sildenafilin (100 mg:n kerta-annos) annoksesta vähemmän kuin 0.0002% (keskimäärin 188 ng) löytyi ejakulaatista 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

#### *Metaboloituminen:*

Sildenafili metaboloituu pääasiallisesti maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (päämetaboliareitti) ja CYP2C9 (sivumetaboliareitti) välityksellä. Tärkein sildenafilin metaboliitti syntyy N-desmetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samanlainen fosfodiesteriasektiivisyys kuin sildenafililla ja *in vitro* voimakkuus PDE5:tä kohtaan on noin 50% pienempi kuin sildenafililla. Tämän metaboliitin konsentraatiot plasmassa ovat noin 40% sildenafilin vastaavista.

N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

#### *Eliminoituminen:*

Sildenafilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h jolloin terminaalinen puoliintumisaika on 3-5 h. Oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen sildenafili erittyy metaboliitteinaan pääasiallisesti ulosteisiin (noin 80% oraalista annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 13% oraalista annoksesta).

#### *Farmakokinetiikka erityisryhmillä:*

##### *Vanhuksat:*

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla (yli 65) sildenafilin puhdistuma oli pienentynyt aiheuttaen noin 90% suuremmat sildenafilin ja aktiivin N-desmetyylimetaboliitin plasmakonsentraatiot verrattuna terveisiin nuorempiin vapaaehtoisiin (18-45-vuotiaat). Iästä johtuvista eroavaisuuksista plasman proteiinisitoutumisessa vastaava kasvu vapaan sildenafilin plasmakonsentraatiossa oli 40%.

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievää kohtalaisen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), farmakokinetiikka ei muuttunut oraalisen 50 mg:n sildenafilikerta-annoksen jälkeen. N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) suurenevät vastaavasti 126% ja 73% verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoisiin. Suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 100% nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti 88% kasvun

huippupitoisuuteen (C max) verrattuna samanikäisiin, terveisiin vapaaehtoiisiin. Lisäksi Ndesmetyylimetaboliitin AUC- ja C max-pitoisuudet suurenevät merkitsevästi (79% ja 200%).

*Maksan vajaatoiminta:*

Vapaaehtoisilla, joilla on maksakirroosi (Child-Pugh luokittelu A ja B), sildenafilin puhdistuma aleni aiheuttaen 84% kasvun kokonaisaltistukseen (AUC) ja 47% kasvun huippupitoisuuteen (C max) verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoiisiin.

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**

Tabletin ydin:  
selluloosajauhe  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)  
natriumkroskarmelloosi  
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:  
hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
triasetiini (E1518)  
indigokarmiini (E132)  
briljanttisininen (E133)  
tartratsiini (E102)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC/alumiinifolio läpipainopakkaus: 4, 5, 8, 10, 12 tai 15 tablettia ja yksittäispakattuna 4,5,8,10,12 tai 15 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S, Energivej 15, 5260 Odense S, Danmark

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

25 mg: 27027

50 mg: 27029

100 mg: 27032

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2011-03-31