

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Accord 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Accord 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg sildenafiliä (sitraattina)
Apuaaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 0,6 mg laktoosimonohydraattia

100 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg sildenafiliä (sitraattina)
Apuaaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 1,2 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

50 mg: Sininen, mantelin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on kohokuviona '50'. Tabletin toinen puoli on sileä.

100 mg: Sininen, mantelin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on kohokuviona '100'. Tabletin toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Jotta Sildenafil-tabletit toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisilla:

Suositusannos 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 päivässä. Jos Sildenafil-tabletit otetaan samanaikaisesti ruoan kanssa, saattaa lääkkeen vaikutuksen alkaminen viivästyä verrattuna paastotilaan (ks. kohta 5.2.).

Käyttö vanhuksilla:

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (≥ 65-vuotiaille).

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla:

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:aan ja edelleen 100 mg:aan.

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 tarvittaessa 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Käyttö lapsilla ja nuorilla:

Sildenafil-tabletit ei ole indisoitu alle 18-vuotiaille.

Muita lääkkeitä käyttävät potilaat:

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 alfasalpaajalääkitystä saavilla potilailla on potilaan alfasalpaajalääkityksen oltava vakiintunutta ennen sildenafilihoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Suun kautta

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6).

Typpioksidisyklinen guanosinimonofosfaatti (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.

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, myöskään sildenafilia, 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-tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä nonarterriittisen 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 fosfodiesteriäsin 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. Sildenafilillä 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-tabletit lisää nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3.).

Sydämeen ja verisuoniin liittyvät riskitekijät

Markkinoilletulon jälkeen Sildenafil-tablettien 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. Useat raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdyntöjen aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia raportoitiin esiintyneen pian Sildenafil-tablettien ottamisen jälkeen vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. Sitä, liittyvätkö nämä tapahtumat suoranaisesti edellä mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin, on mahdotonta ratkaista.

Priapismi

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

Samanaikainen käyttö muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa

Sildenafilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden sildenafiliä sisältävien keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tai muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Sen vuoksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Näkökykyyn liittyvät vaikutukset

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on spontaanisti ilmoitettu näkökentän puutoksia (ks. kohta 4.8). Harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa on ilmoitettu spontaanisti sekä havaintotutkimuksessa sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaalle tulee kertoa, että äkillisen näkökentän puutoksen ilmetessä hänen on lopettava sildenafilin käyttö ja otettava heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa

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

Samanaikainen käyttö alfasalpaajien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin annossa potilaalle, joka käyttää alfasalpaajaa, koska näiden lääkeaineiden yhteisanto 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.

Verenvuotoon liittyvät vaikutukset

Ihmisen verihituleilla suoritetuissa in vitro -tutkimuksissa sildenafilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotain verenvuototautia tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Siksi sildenafilia tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiarvioinnin jälkeen.

Sildenafil-tablettien kalvopäällyste sisältää laktoosia. Sildenafil-tabletteja ei saa antaa miehille, joilla on perinnöllisiä galaktoosi-intoleranssin, saamelaisilla esiintyvän laktaasin puutoksen tai glukoosi-galaktoosin imeytymisen ongelmia.

Naiset

Sildenafil Accord ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro –tutkimukset:

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

In vivo –tutkimukset:

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

HIV-proteasin estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 300 %:n kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) (4-kertainen) sekä 1000 %:n kasvun sildenafilin pitoisuuspinta-alaan (AUC) (11-kertainen). Ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafilin 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. Sildenafililla ei ollut vaikutusta ritonaviirin farmakokinetiikkaan. 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-proteasin estäjä sakinaviirin (CYP3A4-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 140 %:n

kasvun sildenafiliilin huippupitoisuuteen (C_{\max}) sekä 210 %:n kasvun sildenafiliilin pitoisuuspinta-alaan (AUC). Sakinaviirin annos oli 1200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiliilin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafiliililla ei ollut vaikutusta sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2.). Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsoli ja itraconatsoli, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafiliilia annettiin 100 mg kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti vuorokaudessa viiden vuorokauden ajan), suureni sildenafiliilin systeeminen altistus (AUC) 182 %. Atsitromysiinin (500 mg päivittäin kolmen päivän ajan) vaikutuksesta normaaleiden terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, C_{\max} - tai t_{\max} -arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafiliilin tai sen päämetaboliitin puoliintumisaikaan ei saatu näyttöä. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, annosteltuna terveille vapaaehtoisille yhdessä sildenafiliilin (50 mg) kanssa suurensi sildenafiliilin plasmapitoisuutta 56 %.

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

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

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta sildenafiliilin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini, fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, trisykliset antidepressantit), tiatsidit ja sen sukuiset diureetit, loop-diureetit, kaliumia säästävät diureetit, angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät (ACE-estäjät), kalsiumkanavan salpaajat, beetasalpaajat tai CYP450:n indusoijat (kuten rifampisiini, barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteliinantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusoija, CYP2C9:n indusoija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusoija), annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) annettiin samanaikaisesti sildenafiliilin (annos 80 mg kolmesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa) kanssa, sildenafiliilin AUC väheni 62,6 % ja C_{\max} vastaavasti 55,4 %. Siksi samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n indusoijan, kuten rifampisiinin, annon odotetaan aiheuttavan vielä suurempaa laskua sildenafiliilin pitoisuuteen plasmassa.

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

Sildenafiliilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset:

Sildenafiliili on sytokromi P450 isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että sildenafiliililla on vaikutusta niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositelluilla annoksilla sildenafiliilin plasman huippukonsentraation on noin $1 \mu M$.

Sildenafiliilin ja ei-spesifien fosfodiesterasiiestäjien kuten teofylliinin ja dipyramidolin välisistä interaktioista ei ole tietoa.

In vivo –tutkimukset:

Typpioksidisyklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafiliilin on todettu potensoivan nitraattien verenvainetta alentavaa vaikutusta, siksi sitä ei saa antaa samanaikaisesti typpioksidien luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3).

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

Samanaikainen sildenafiliin anto potilaalle, joka saa alfasalpaajahoitoa voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota. Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafilin annosta (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääkkeiden välisessä yhteisvaikutustutkimuksessa sildenafilia annettiin (25 mg, 50 mg tai 100 mg) potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu ja vakiintunut alfasalpaajalääkitys doksatsosiinilla (4 mg ja 8 mg). Tässä tutkimuspopulaatioissa 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 merkittäviä interaktioita ei esiintynyt, kun sildenafilia (50 mg) annettiin samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa, jotka molemmat metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

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

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

Seuraavien verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien: diureettien, beetasalpaajien, ACE-estäjien, angiotensiini II estäjien, verenpainelääkkeiden (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuronisalpaajien, 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 (ks. kohta 5.1).

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil-tabletit ei ole indisoitu naisten käyttöön.

Ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille.

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

Siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei ollut muutoksia, kun sildenafiliä annettiin suun kautta 100 mg:n kerta-annoksina terveille vapaaehtoisille (ks. kohta 5.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on ilmennyt sildenafilillä suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden tulisi tarkkailla Sildenafil-tableteista 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 sildenafilillä hoidetuilla potilailla yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus, heitehuimaus, pahoinvointi, kuumat aallot, näköhäiriöt, syanopsia ja hämärtynyt 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 sildenafilillä kuin lumelääkkeellä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	
Infektiot			Nuha		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus, hypestesia	Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus*, kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtyminen	
Silmät		Värinäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö	Kyynelintien häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, kirkkaus, sidekalvotulehdus	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION)*, verisuonitukos verkkokalvossa*, verkkokalvoverenvuoto, arterioskleroottinen retinopatia, verkkokalvosairaus, glaukooma, näkökenttäpuutos, diplopia, näöntarkkuuden heikkeneminen, myopia, astenopia, lasiaiskellujat, värikalvon häiriö, mydriaasi, valorenkaiden näkeminen, silmäedeema, silmän turpoaminen, silmähäiriö, sidekalvon hyperemia, silmäärsytys, epänormaali tuntemus silmässä, silmäluomiturvotus, kovakalvon värimuutos	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen	Kuuroutuminen	
Sydän			Takykardia, sydämentykytykset	Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö*, eteisvärinä, epästabili angina pectoris	
Verisuonisto		Kasvojen punoitus ja	Kohonnut verenpaine,		

		kuumoitus, kuumat aallot	matala verenpaine		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenän tukkoisuus	Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus	Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen	
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, ruoansulatushäiri ö t	Ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen	Suun hypestesia	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinennekrolyy si*	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu, raajakipu		
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria		
Sukupuolielimet ja rinnat				Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, pitkittänyt erektio	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne	Ärtyisyys	
Tutkimukset			Kiihtynyt sydämensyke		

*Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

**Väriinön vääristymät: kloropsia, kromatopsia, syanopsia, erytropesia ja ksantopsia.

***Kyynelintien häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelnesteen erityys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen, Fimealle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

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 erityy virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: urologiset lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet, ATC-koodi: G04B E03

Vaikutusmekanismi

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

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

Sildenafilii on potentti ja selektiivinen cGMP –spesifisen fosfodiesterääsi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on hajottaa cGMP paisuvaiskudoksessa. Sildenafiliilla on erektiossa paikallinen vaikutus. Sildenafiliilla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidii/cGMP –systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation johdosta, sildenafilii estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneisiin cGMP-pitoisuuksiin paisuvaiskudoksessa. Sen vuoksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota sildenafiliin hyödyllisen farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro –tutkimukset ovat osoittaneet sildenafiliin estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka liittyy erektioprosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:tä kuin muita tunnettuja fosfodiesterääseja. Sildenafilii on 10 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE6:n estäjä, jota tarvitaan verkkokalvon fototransduktiossa. Annettuna suurimmilla suositelluilla annoksilla sildenafilii on 80 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE1:n estäjä ja yli 700 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE2:n, PDE3:n, PDE4:n, PDE7:n, PDE8:n, PDE9:n, PDE10:n ja PDE11:n estäjä. Erityisesti sildenafilii estää PDE5:tä yli 4000 kertaa selektiivisemmin kuin PDE3:a, joka cAMP spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesterääsi-isoentsyymin.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasituskokeessa tutkittiin 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät säännöllisesti angina pectoriksen hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita (poislukien nitraatit). Tulokset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä eroja rintakivun ilmaantumiseen kuluvaan ajassa sildenafilin ja lumelääkkeen välillä.

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. Sildenafililla ei ole vaikutusta näön terävyyteen eikä kontrastiherkkyyteen. 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 liikennevalostimulaatioissa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

Kun sildenafilia annettiin 100 mg:n kerta-annoksena terveille vapaaehtoisille, siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu muutoksia (ks. kohta 4.6).

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista

Sildenafilia on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8000:lle 19-87 –vuotiaalle potilaalle. Näissä tutkimuksissa seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: vanhuksat (19,9 %), verenpainetauti 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 %). 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 %), vanhuksat (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.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sildenafilin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa erektiohäiriöissä. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 30-120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia) tyhjiin vatsaan annettuna. Absoluuttinen hyötyosuus oralisessa annostuksessa on keskimäärin 41 % (rajat 25-63 %). Suositelluilla annoksilla (25-100 mg) suun kautta otettuna sildenafiliinin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus C_{max} kasvavat suhteessa annokseen.

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

Jakautuminen:

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

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

Biotransformaatio:

Sildenafilii metaboloituu pääasiallisesti maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (päämetaboliareitti) ja CYP2C9 (sivumetaboliareitti) välityksellä. Tärkein sildenafiliinin metaboliitti syntyy N-desmetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samanlainen fosfodiesteraselektiivisyys kuin sildenafiliinilla ja in vitro voimakkuus PDE5:tä kohtaan on noin 50 % pienempi kuin sildenafiliinilla. Tämän metaboliitin konsentraatiot plasmassa ovat noin 40 % sildenafiliinin vastaavista. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

Eliminoituminen:

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Vanhukset:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

Vapaaehtoisilla, joilla oli lievistä kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-80 ml/min), farmakokinetiikka ei muuttunut oraalisen 50 mg:n sildenafiliilikerta-annoksen jälkeen. N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) suurenevät

vastaavasti 126 % ja 73 % verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoiisiin. Suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafilin puhdistuma aleni aiheuttaen 100 % nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti 88 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin, terveisiin vapaaehtoiisiin. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC- ja C_{max} -pitoisuudet suurenivat merkitsevästi (200 % ja 79 %).

Maksan vajaatoiminta:

Vapaaehtoisilla, joilla on maksakirroosi (Child-Pugh -luokka 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:

Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi 5 cp (E464)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi 15 cp (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

PVC/alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloissa, jotka sisältävät 2, 4, 8, 12 tai 24 tablettia. Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

50 mg: 28202
100 mg: 28203

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.03.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2018