

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletti
Sildenafil Sandoz 50 mg tabletti
Sildenafil Sandoz 75 mg tabletti
Sildenafil Sandoz 100 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 25 mg sildenafiliä (sitraattina).

Sildenafil Sandoz 50 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 50 mg sildenafiliä (sitraattina).

Sildenafil Sandoz 75 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 75 mg sildenafiliä (sitraattina).

Sildenafil Sandoz 100 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 100 mg sildenafiliä (sitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletti

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletti on vaaleansininen, pyöreä, hieman täplikäs tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja toisella puolella kohomerkintä "25".

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Sildenafil Sandoz 50 mg tabletti

Sildenafil Sandoz 50 mg tabletti on vaaleansininen, pyöreä, hieman täplikäs tabletti, jonka toisella puolella on ristikkäinen jakourre ja toisella puolella kohomerkintä "50".

Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

Annostus kattaa vain tabletin ottamisen kokonaisuutena tai kahden neljänneksen ottamisen yhtä aikaa.

Sildenafil Sandoz 75 mg tabletti

Sildenafil Sandoz 75 mg tabletti on vaaleansininen, pyöreä, hieman täplikäs tabletti, jonka molemmilla puolilla on jakourre (joka mahdollistaa tabletin jakamisen kolmeen osaan) ja toisella puolella kohomerkintä "75".

Tabletin voi jakaa kolmeen yhtä suureen annokseen.

Sildenafil Sandoz 100 mg tabletti

Sildenafil Sandoz 100 mg tabletti on vaaleansininen, pyöreä, hieman täplikäs tabletti, jonka molemmilla puolilla on ristikkäinen jakourre ja toisella puolella kohomerkintä "100".

Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sildenafil Sandoz on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoitoon. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Sandoz 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. Sildenafil Sandoz otettuna samanaikaisesti ruoan kanssa saattaa viivästyttää lääkkeen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Vanhukset

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Koska sildenafiliin 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 tarpeen mukaan asteittain 50 mg:aan ja edelleen enintään 100 mg:aan.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Sildenafil Sandozia ei ole indisoitu alle 18-vuotiaille.

Käyttö potilailla, jotka ottavat 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 sildenafiliin yhteiskäyttöä ei suositella.

Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi potilailla, jotka saavat alfasalpaajalääkitystä, potilaiden alfasalpaajalääkityksen on oltava vakiintunutta ennen Sildenafil Sandoz -hoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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.

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 Sandozia ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä 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 diagnosoinemiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi ennen kuin läkehoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaariset riskitekijät

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 Sildenafil Sandozin 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 Sandoz 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, kammiooperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, hypertensio ja hypotensio. Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Useimmat raportoiduista tapahtumista esiintyivät yhdyntän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia raportoitiin pian sildenafilin 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 Sildenafil Sandozia 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, multipeli myelooma tai leukemia).

Muiden erektiohäiriölääkkeiden samanaikainen käyttö

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

Vaikutukset näkökykyyn

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

Ritonaviirin samanaikainen käyttö

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

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö

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

Vaikutukset verenvuotoon

Ihmisten verihituleilla suoritetuissa *in vitro* -tutkimuksissa sildenafiliin todettiin lisäävän natrium-nitroprussidin (typen oksidien luovuttaja) antiagregatorista vaikutusta. Sildenafilin käytön turvallisuudesta jotain verenvuototautia tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Siksi Sildenafil Sandozia tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiarvioinnin jälkeen.

Naiset

Sildenafil Sandozia ei ole indisoitu naisten käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset Sildenafil Sandoziin

In vitro -tutkimukset

Sildenafil 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 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-proteasasin estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö aiheutti 300 % kasvun sildenafilin huippupitoisuuteen (C_{max}) (4-kertainen) sekä 1000 % 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 sildenafiliinin enimmäisannoksen ei tulisi ylittää 25 mg:aa 48 tunnin sisällä.

HIV-proteasiin estäjä sakinaviiriin (CYP3A4-estäjä) ja sildenafiliinin yhteiskäyttö aiheutti 140 % kasvun sildenafiliinin huippupitoisuuteen (C_{max}) sekä 210 % kasvun sildenafiliinin pitoisuuspinta-alaan (AUC). Sakinaviiriin annos oli 1200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiliinin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafiliinilla ei ollut vaikutusta sakinaviiriin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsoli ja itrakonatsoli, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafiliinia annettiin 100 mg kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on spesifi CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti/vrk viiden vrk ajan), suureni sildenafiliinin 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 sildenafiliinin tai sen päämetaboliitin puoliintumisaikaan ei saatu näyttöä. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, annosteltuna terveille vapaaehtoisille yhdessä sildenafiliinin (50 mg) kanssa suurensi sildenafiliinin plasmapitoisuutta 56 %.

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

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

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei seuraavien hoitojen samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta sildenafiliinin 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, ACE-estäjät, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat tai CYP450:n indusioijat (kuten rifampisiini, barbituraatit).

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi siitä voi seurata vakavia yhteisvaikutuksia sildenafiliinin kanssa.

Sildenafiliinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset

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

Sildenafiliinin ja ei-spesifien fosfodiesterasiestäjien kuten teofylliinin ja dipyridamolin välisistä interaktioista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset

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

Samanaikainen sildenafiliinin anto potilaalle, joka saa alfasalpaajahoitoa voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota. Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafiliinin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa annettiin sildenafiliinia (25 mg, 50 mg tai 100 mg) potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuinen 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 doksatsosiiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafiliä, joillakin potilailla raportoitiin oireista ortostaattista hypotensiota. Ilmoitusten mukaan potilailla ilmeni heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta mutta ei pyörtymisiä.

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

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

Sildenafilii (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 neuronisalpaajien, kalsiuminestäjien sekä alfa-adrenergisten reseptorien estäjien käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafiliä saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista. Yhdessä spesifissä interaktiotutkimuksessa annettiin 100 mg sildenafiliä 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 sildenafiliä saaneilla terveillä vapaaehtoisilla, eikä sildenafiliillä ja amlodipiinilla ollut synergistisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil Sandoz ei ole indisoitu naisten käyttöön.

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia käytöstä raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei ole tehty.

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

100 mg:n suun kautta otettu kerta-annos sildenafiliä ei vaikuttanut terveiden vapaaehtoisten sperman liikkuvuuteen tai morfologiaan (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 sildenafiliillä suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden tulisi tarkkailla Sildenafil Sandozista saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafil Sandozin turvallisuusprofiili perustuu 8 691 potilaaseen, jotka saivat suositeltua annostusta 67 lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafiliillä hoidetuilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumeitus, 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.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

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
Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Yliherkkyysoireet
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Heitehuimaus
Melko harvinaiset	Uneliaisuus, hypestesia
Harvinaiset	Aivoverisuonitapahtuma, pyörtyminen
Tuntematon	Ohimenevä iskeeminen kohtaus, kouristuskohtaus, kouristuskohtauksen uusiutuminen
Silmät	
Yleiset	Näköhäiriöt, värinäön vääristymät
Melko harvinaiset	Silmän sidekalvohäiriöt, silmähäiriöt, kynelelinten häiriöt, muut silmähäiriöt
Tuntematon	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION), verisuonitukos verkkokalvossa, näkökenttäpuutos
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinaiset	Kiertohuimaus, korvien soiminen
Harvinaiset	Kuuroutuminen
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydämentykytykset, takykardia
Harvinaiset	Sydäninfarkti, eteisvärinä
Tuntematon	Kammioperäinen rytmihäiriö, epästabili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema
Verisuonisto	
Yleiset	Kasvojen punoitus ja kuumoitus
Harvinaiset	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Nenän tukkoisuus
Harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Yleiset	Ruoansulatushäiriöt
Melko harvinaiset	Oksentelu, pahoinvointi, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinaiset	Ihottuma
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Verivirtsaisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Hematospermia, penisverenvuoto
Tuntematon	Priapismi, pitkittynyt erektio
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinaiset	Rintakipu, väsymys
Tutkimukset	
Melko harvinaiset	Kiihtynyt sydämensyke

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 erity virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet

ATC-koodi: G04B E03

Vaikutusmekanismi

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

Seksuaalisen stimulaation aikana paisuvauskudoksessa vapautuva typpioksidi liittyy fysiologiseen mekanismiin, joka saa aikaan peniksen erektion. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin,

mikä johtaa suurentuneeseen syklisten guanosinimonofosfaatin pitoisuuteen (cGMP), mikä aiheuttaa siittimen paisuvaiskudoksen sileiden lihasten relaksaation ja vapauttaa verenvirtauksen paisuvaiskudokseen.

Sildenafilii on potentti ja selektiivinen cGMP -spesifisen fosfodiesteriäsi 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 typpioksidi/cGMP-systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation johdosta, sildenafilii estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneeseen 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 erektio- prosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:tä kuin muita tunnettuja fosfodiesteriäsejä. 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 on cAMP spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesteriäsi-isoentsyymi.

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 oraalin 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 oraalin 100 mg:n sildenafiliikerta-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 %. Sildenafiliilla ei ollut vaikutusta sydämen minuuttivolyymiin, eikä se vaikeuttanut veren virtausta ahtauneissa sepelvaltimoissa.

Eräässä lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasisuskoetutkimuksessa tutkittiin 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät säännöllisesti lääkitystä (poislukien nitraatit) angina pectorikseensa. Tulokset osoittivat, ettei sildenafiliin ja lumelääkkeen välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa rintakivun ilmaantumiseen kuluvaan ajassa.

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 inhibiioon verkkokalvon fototransduktiokaskadissa. Sildenafiliilla 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 liikennevalo-simulaatiossa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

Kun Sildenafil Sandozia 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 8 000: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 ryhmässä 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 VIAGRA-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa erektiohäiriön hoidon osalta (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sildenafili imeytyy nopeasti. Plasmapitoisuuden huippu saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia) tyhjään vatsaan annettuna. Absoluuttinen hyötyosuus oralisessa annostuksessa on keskimäärin 41 % (rajat 25–63 %). Suositelluilla annoksilla (25–100 mg) suun kautta otettuna sildenafilin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus C_{max} 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_d) 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.

Biotransformaatio

Sildenafil metaboloituu pääasiallisesti maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (päämetaboliareitti) ja CYP2C9 (sivumetaboliareitti) välityksellä. Tärkein sildenafilin metaboliitti syntyy N-desmetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samanlainen fosfodiesteriaselektiivisyys 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-desmetyyli-metaboliitti metaboloituu edelleen ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

Eliminaatio

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

Iäkkäät potilaat

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 vaikea munuaisten vajaatoiminta (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 vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 100 % nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti 88 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin, terveisiin vapaaehtoisiin. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin 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 vapaaehtoisiin. Sildenafilin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kopovidoni
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Sakkariinatrium
Indigokarmiinia lumiiniväri lakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Aclar/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 tai 28 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Kööpenhamina S, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 25607

50 mg: 25608

75 mg: 25609

100 mg: 25610

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.07.2014