

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil STADA 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sildenafil STADA 50 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Sildenafil STADA 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg sildenafilia (sitraattina).
Yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg sildenafilia (sitraattina).
Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg sildenafilia (sitraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 72,888 mg laktoosimonohydraattia, 0,0039 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa, 0,1125 mg soijalesitiiniä ja 0,270 mg natriumia.

Yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 145,775 mg laktoosimonohydraattia, 0,0078 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa, 0,2250 mg soijalesitiiniä ja 0,540 mg natriumia.

Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 291,550 mg laktoosimonohydraattia, 0,0156 mg uuskokkiinin alumiinilakkaa, 0,450 mg soijalesitiiniä ja 1,081 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sildenafil STADA 25 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 8 mm.

Sildenafil STADA 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 10 mm.

Sildenafil STADA 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on vaaleansininen, helmiäissävyinen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti halkaisijaltaan n. 12 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Jotta Sildenafil Stada toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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. Sildenafilin otettuna samanaikaisesti ruoan kanssa saattaa viivästyttää lääkkeen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (≥ 65 vuotta).

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 asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan, jos tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Sildenafilia ei ole tarkoitettu 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 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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sildenafil Stada sisältää soijalesitiiniä. Ei saa käyttää potilaille, jotka ovat yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle.

Typpioksidisyklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafilin on todettu lisäävän nitraattien vernpainetta alentavaa vaikutusta; sen vuoksi sen samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on kontraindisoitu.

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafilin, 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 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).

Sildenafilii on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä non-arteriittisen 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 fosfodiesteriäasin 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.

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 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 rappeuma-oireyhtymä (multiple system atrophy), joka ilmenee vaikeana verenpaineen autonomisen säätelyn häiriönä, ovat herkempiä vasodilatoiville aineille.

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

Markkinoille tulon jälkeen sildenafilin käytön on raportoitu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat kuten sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIAkohtaus, 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 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, multipeli myelooma tai leukemia).

Yhteiskäyttö muiden erektiohäiriön hoitoon tarkoitettujen valmisteiden kanssa

Sildenafilin 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 spontaanisti raportoitu esiintyneen näkökentän puutoksia (ks. kohta 4.8). Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu sekä spontaanisti että havainnointitutkimuksessa esiintyneen harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) (ks. kohta 4.8). Jos potilailla ilmenee jokin äkillinen näkökentän puutos, heitä on kehoitettava lopettamaan sildenafilin käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Yhteiskäyttö ritonaviirin kanssa

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

Yhteiskäyttö alfasalpaajien kanssa

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.

Vaikutus verenvuotoon

Ihmisten verihiutaleilla 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 sildenafilia tulee antaa tällaisille potilaille ainoastaan vasta perusteellisen hyöty/riskiarvioinnin jälkeen.

Naiset

Sildenafil Stada -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Apuaineet

Sildenafil Stada sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sildenafil Stada sisältää uuskokkiinia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro -tutkimukset:

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

In vivo -tutkimukset:

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

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

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

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

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

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

Vaikka spesifejä yhteisvaikutustutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittavat, ettei seuraavien lääkeaineiden ja sildenafiliinin samanaikainen käyttö vaikuttanut sildenafiliinin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini ja fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ja trisykliset antidepressiivit), tiatsidit ja niiden sukuiset diureetit, loop-diureetit ja kaliumia säästävät diureetit, ACE-estäjät, kalsiuminestäjät, beetasalpaajat tai CYP450:n indusoijat (kuten rifampisiini ja barbituraatit).

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

Sildenafiliinin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset:

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

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

In vivo -tutkimukset:

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

Riosiguaatti

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafilia ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Sildenafilillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu huimausta ja näköhäiriöitä. Potilaiden on syytä tarkkailla sildenafilistä saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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 merkittävät haittavaikutukset, joita sildenafilillä ilmeni kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä.

Lisäksi taulukossa on mainittu myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut lääketieteellisesti merkittävät haittavaikutukset esiintymistiheydeltään ”tuntemattomina”.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Lääke tieteellisesti merkittävät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä, sekä lääke tieteellisesti merkittävät haittavaikutukset, joita on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa.

Immuunijärjestelmä	
Harvinaiset	Yliherkkyysreaktiot
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Yleiset	Heitehuimaus
Melko harvinaiset	Uneliaisuus, hypestesia
Harvinaiset	Aivohalvaus, 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, tinnitus
Harvinaiset	Kuuroutuminen*
Sydän	
Melko harvinaiset	Sydämen tykytys, takykardia
Harvinaiset	Sydäninfarkti, eteisvärinä
Tuntematon	Kammioperäinen rytmihäiriö, epästabili rasisu-rintakipu, sydänperäinen äkkikuolema
Verisuonisto	
Yleiset	Kasvojen kuumotus ja punoitus
Harvinaiset	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	Nenän tukkoisuus
Harvinaiset	Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	Ruoansulatushäiriöt
Melko harvinaiset	Oksentelu, pahoinvointi, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinaiset	Ihottuma
Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset	Hematospermia, siittimen verenvuoto
Tuntematon	Priapismi, pitkittynyt erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinaiset	Rintakipu, väsymys
Tutkimukset	
Melko harvinaiset	Kiihtynyt sydämen syke

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lääkkeet, joita käytetään erektiohäiriöiden hoitoon.
ATC-koodi: G04BE03.

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafilin estävän selektiivisesti PDE5:tä, joka osallistuu

erektioprosessiin. Sildenafilii estää PDE5:tä voimakkaammin kuin muita tunnettuja fosfodiesteraseja. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 10-kertainen verrattuna PDE6:een, joka osallistuu fototransduktioon verkkokalvossa. Suurimpina suositeltuina annoksina annetun sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 80-kertainen verrattuna PDE1:een ja yli 700-kertainen verrattuna PDE2:een, PDE3:een, PDE4:ään, PDE7:ään, PDE8:aan, PDE 9:ään, PDE10:een ja PDE11:een. Mikä merkittävintä, sildenafilin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn osallistuva cAMP-spesifinen fosfodiesteri-isoformi.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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 8 000 19–87-vuotiaalle potilaalle. Tutkimuksissa olivat edustettuina seuraavat potilasryhmät: iäkkäät potilaat (19,9 %), verenpainetautipotilaat (30,9 %), diabetespotilaat (20,3 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (5,8 %), hyperlipidemiapotilaat (19,8 %), selkäydinvammapotilaat (0,6 %), masennusta sairastavat potilaat (5,2 %), potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7 %) tai eturauhasen radikaalikeikkaus (3,3 %).

Seuraaviin ryhmiin kuuluvien potilaiden määrä oli vähäinen, tai kyseisen ryhmän potilaita ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on tehty lantion alueen leikkaus tai jotka ovat saaneet sädehoitoa, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä eräitä kardiovaskulaarisairauksia sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sildenafilin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa erektiohäiriöiden hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sildenafilin imeytyminen nopeasti. Suun kautta tyhjään vatsaan annetun sildenafilin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30 – 120 minuutissa (mediaani 60 minuuttia). Suun kautta annetun sildenafilin absoluuttinen hyötösuhde on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25 – 63 %). Suositeltuja annoksia (25 - 100 mg) käytettäessä suun kautta otetun sildenafilin AUC- ja C_{max} -arvot kasvavat suhteessa annokseen.

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Sildenafilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h ja tästä seuraava terminaalinen puoliintumisaika 3 – 5 h.

Sekä suun kautta että laskimonsisäisesti annettu sildenafili erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 80 % suun kautta annetusta annoksesta) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (noin 13 % suun kautta annetusta annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa E 460
hydroksipropyyliselluloosa E 463
kroskarmelloosinatrium E 468
natriumstearyylifumaraatti
kolloidinen vedetön piidioksidi E 551

Tabletin kalvopäällyste:

indigokarmiini alumiinilakka E 132
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
hypromelloosi E 464
maltodekstriini

polydekstroosi E 1200
uuskokkiinin alumiinilakka E 124
talkki E 533b
titaanidioksidi E 171
glukoosimonohydraatti
soijalesitiini E 322
maltodekstriini
alumiinikaliumsilikaatti /titaanidioksidipigmentti E 555
karmelloosinatrium E 466

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

25 mg:
PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 8, 12 tai 24 kalvopäällysteistä tablettia.

50 mg/ 100 mg:
PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, 36 tai 48 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 28193
50 mg: 28194
100 mg: 28195

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2011/ 16.08.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2018