

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mysildecard 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti (noin 6,5 mm halkaisijaltaan), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu M ja toiselle puolelle SL ja sen alle 20.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Pulmonaalihypertension (WHO:n toiminnallinen luokka II tai III) hoitoon aikuisen potilaan fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi. Valmisteen teho on osoitettu primaarisen pulmonaalihypertension hoidossa sekä sidekudossairauteen liittyvän pulmonaalihypertension hoidossa.

Pediatriset potilaat

1–17-vuotiaiden lasten pulmonaalihypertension hoitoon. Valmisteen teho on osoitettu primaarisen pulmonaalihypertension ja synnynnäiseen sydänvikaan liittyvän pulmonaalihypertension hoidossa mitattuna fyysisen suorituskyvyn tai pulmonaalisen hemodynamiikan paranemisena (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt pulmonaalihypertension hoitoon. Jos potilaan kliininen tila heikkenee Mysildecard-hoidosta huolimatta, on harkittava jotakin muuta hoitovaihtoehtoa.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Jos potilas unohtaa ottaa Mysildecard-annoksen, lääkärin pitää neuvoa häntä ottamaan unohtunut annos mahdollisimman pian ja sen jälkeen jatkamaan lääkkeen käyttöä tavanomaisella annoksella. Potilaan ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Pediatriset potilaat (1–17 vuotiaat)

1–17-vuotiaiden lasten suositusannos ≤ 20 kg:n painoisille lapsille on 10 mg 3 kertaa vuorokaudessa ja > 20 kg:n painoisille lapsille 20 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1). 20 mg tabletteja ei tule käyttää, jos nuorille potilaille suositellaan annosta 10mg 3 kertaa päivässä. Muita lääkemuuotoja on olemassa ≤ 20 kg painaville lapsille ja muille nuorille potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat

Annosmuutosten tulee aina perustua huolelliseen hyöty-/riskisuhteen arviointiin. Annoksen pienentämistä 20 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa on harkittava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää, kuten erytromysiiniä tai sakinaviiria. Annoksen pienentämistä 20 mg:aan kerran vuorokaudessa suositellaan annosteltaessa sildenafiliä samanaikaisesti voimakkaampien CYP3A4:n estäjien, kuten klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin, kanssa. Sildenafilin käyttö kaikkein voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien kanssa, ks. kohta 4.3. Sildenafiliannosta on ehkä muutettava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille. Kliininen teho mitattuna 6 minuutin kävelytestillä voi olla iäkkäillä potilailla heikompi.

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, vaikeastikin (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min). Annoksen pienentämistä 20 mg:aan x 2/vrk on harkittava perusteellisen hyöty-/riskisuhteen arvion jälkeen vain silloin, jos hoito ei ole hyvin siedetty.

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (Child-Pughin luokat A ja B). Annoksen pienentämistä 20 mg:aan x 2/vrk on harkittava perusteellisen hyöty-/riskisuhteen arvion jälkeen vain silloin, jos hoito ei ole hyvin siedetty.

Sildenafilia ei saa antaa potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti (Child-Pughin luokka C) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Sildenafilin turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon lopettaminen

Toistaiseksi käytössä olevien tutkimustulosten mukaan sildenafilihoidon äkilliseen lopettamiseen ei ole liittynyt pulmonaalihypertension pahenemista rebound-ilmiönä. Jotta hoidon lopettamiseen liittyvältä mahdolliselta kliinisen tilan äkilliseltä heikkenemiseltä vältyttäisiin, on harkittava annoksen pienentämistä vähitellen. Hoidon lopettamisjakson aikana potilaan seuranta tulisi tehostaa.

Antotapa

Mysildecard on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi. Tabletit on otettava noin 6–8 tunnin välein. Annoksen voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö typpioksidia luovuttavien lääkkeiden (kuten amyylinitriitin) kanssa tai missään muodossa olevien nitraattien kanssa nitraattien verenpainetta alentavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 5.1).

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

Käyttö voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, ritonaviirin) kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästään non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyikö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4)

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavissa erityispotilasryhmissä, ja siksi sitä ei saa antaa näille potilaille:

Potilaat, jo Pediatriset potilaat

- illa on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta,
- Äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti,
- Vakavasti alentunut verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg) hoidon aloitushetkellä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sildefaniilin tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on vaikea pulmonaalihypertensio (potilaan WHO:n toimintakykyluokka IV). Jos potilaan kliininen tila heikkenee, on harkittava hoitoja, joita suositellaan tämän sairauden vaikean vaiheen hoitoon (esim. epoprostenoli) (ks. kohta 4.2). Sildenafilin hyöty-riskisuhdetta ei ole osoitettu pulmonaalihypertensiota sairastavilla, joiden WHO:n toimintakykyluokaksi on määritelty I.

Sildenafilia on tutkittu pulmonaalihypertension muodoissa, jotka liittyvät primaariseen (idiopaattiseen), sidekudossairauteen liittyvään tai synnynnäisen sydänvian yhteydessä esiintyvään pulmonaalihypertensioon (ks. kohta 5.1). Sildenafilin käyttöä ei suositella muissa pulmonaalihypertension muodoissa.

Pitkäaikaisessa lapsipotilailla tehdyssä jatkotutkimuksessa havaittiin kuolemantapausten lisääntyminen suositeltua suurempia annoksia saaneilla potilailla. Siksi pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

Retinitis pigmentosa

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on todettu perinnöllinen verkkokalvon rappeumasairaus, kuten *retinitis pigmentosa* (pienellä osalla näistä potilaista on verkkokalvon fosfodiesterasaasin geenivirhe). Siksi sildenafilin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Verisuonia laajentava vaikutus

Lääkärin on sildenafilia määrätessään arvioitava huolellisesti, voiko sildenafilin lievistä tai kohtalaisista verisuonia laajentavista vaikutuksista olla haittaa potilaalle, jolla on tietty perussairaus, kuten matala verenpaine, nestehukka, vaikea sydämen vasemman kammion ulosvirtauseste tai autonominen dysfunktio (ks. kohta 4.4).

Kardiovaskulaariset riskitekijät

Miehen erektiohäiriön hoitoon käytetyllä sildenafililla on markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten mukaan raportoitu muun muassa seuraavia vakavia sydän- ja verisuonitapahtumia, joiden on ajallisesti ilmoitettu olleen yhteydessä sildenafilin käyttöön: sydäninfarkti, epästabiili angina, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, kohonnut verenpaine ja matala verenpaine. Useimmilla, mutta ei kaikilla, näistä potilaista oli entuudestaan sydän- ja verisuoniperäisiä riskitekijöitä. Monet ilmoitetuista tapahtumista ilmenivät yhdyntänsä aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamien tapahtumien raportoitiin ilmenneen pian sildenafilin käytön jälkeen ilman seksuaalista toimintaa. Näiden tapahtumien mahdollista suoraa yhteyttä edellä mainittuihin tekijöihin tai muihin tekijöihin ei voida varmentaa.

Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin käytössä, jos potilaan siitin on anatomisesti epämuodostunut (esim. siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos hänellä on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (esim. sirppisolanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitäisi hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon. Jos

priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siirtimen kudonvaurio ja pysyvä potenssin menetys (katso kohta 4.8).

Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia

Sildenafilia ei pidä käyttää potilaille, joilla on sirppisoluanemiaan liittyvä pulmonaalihypertensio. Kliinisessä tutkimuksessa sairaalahoitoa vaatineita vaso-okklusiivisia kriisejä raportoitiin useammin sildefaniilia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, mikä johti tutkimuksen ennenaikaiseen päättämiseen.

Näköaistiin liittyvät tapahtumat

Sildenafilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on spontaanisti ilmoitettu joissakin tapauksissa esiintyneen näkökentän puutoksia. Harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa on raportoitu sekä spontaanisti että havainnointitutkimuksessa sildenafilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee jokin äkillinen näkökentän puutos, hoito on lopetettava välittömästi ja harkittava siirtymistä vaihtoehtoiseen hoitoon (ks. kohta 4.3).

Alfasalpaajat

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin annossa potilaalle, joka saa alfasalpaajahoidoa, koska samanaikainen anto voi johtaa oireiseen hypotensioon herkällä yksilöllä (ks. kohta 4.5). Posturaalisen hypotension kehittymisriskin minimoimiseksi alfasalpaajaa saavan potilaan tulee olla hemodynaamisesti vakaa ennen sildenafilihoidon aloittamista. Lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet posturaalisen hypotension oireiden varalta.

Verenvuotohäiriöt

Tutkimukset ihmisen verihituleilla osoittavat, että sildenafili potensoi natriumnitroprussidin antiagregatorista vaikutusta *in vitro*. Ei tiedetä, onko sildenafili turvallinen potilaalle, jolla on verenvuotohäiriö tai aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma. Siksi sildenafilia saa antaa tällaiselle potilaalle vasta perusteellisen hyöty-/riskiarvioinnin jälkeen.

K-vitamiinin antagonistit

Samanaikaisen sildenafilihoidon aloittaminen voi suurentaa verenvuotoriskiä pulmonaalihypertensiopotilailla, jotka käyttävät K-vitamiinin antagonistia. Verenvuotoriski voi olla suurentunut erityisesti potilailla, joilla pulmonaalihypertensio liittyy sidekudossairauteen.

Veno-okklusiivinen sairaus

Saatavilla ei ole tietoa sildenafilin käytöstä pulmonaalihypertensiossa, johon liittyy keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus. Näillä potilailla on kuitenkin ilmoitettu hengenvaarallista keuhkopöhöä, kun he ovat saaneet verisuonia laajentavia lääkkeitä (pääasiassa prostasykliiniä). Jos pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla siis ilmenee keuhkopöhön merkkejä sildenafilin annon aikana, on tutkittava, liittyykö tilaan veno-okklusiivinen sairaus.

Sildenafilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

Sildenafilin tehoa bosentaanihoitoa saavilla potilailla ei ole sitovasti osoitettu (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien kanssa

Sildenafilin ja muiden PDE5:n estäjien yhteiskäytön (mukaan lukien sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöiden hoitoon) tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla, eikä tällaista yhteiskäyttöä suositella (katso kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

In vitro -tutkimukset

Sildenafilii metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 (CYP) -isoentsyymien 3A4 (pääreitti) ja 2C9 (sivureitti) kautta. Siksi näiden isoentsyymien estäjät voivat pienentää sildenafiliinin puhdistumaa ja näitä isoentsyymejä indusoivat aineet suurentaa sitä. Annostussuositukset, ks. kohdat 4.2 ja 4.3.

In vivo -tutkimukset

Suun kautta otettavan sildenafiliinin ja laskimoon annettavan epoprostenolin samanaikaista käyttöä on tutkittu (ks. kohta 4.8 ja 5.1).

Samanaikaisesti muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. ambrisentaanin, iloprostin) kanssa käytetyn sildenafiliinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Sen vuoksi näiden samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Samanaikaisesti muiden PDE5-estäjien kanssa annetun sildenafiliinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu pulmonaalihypertension hoidossa (katso kohta 4.4).

Populaatiofarmakokineettiset analyysit pulmonaalihypertension kliinisistä tutkimuksista osoittivat, että sildenafiliinin puhdistuma pienenee ja/tai biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna suurenee, silloin kun sildenafiliini annetaan samanaikaisesti CYP3A4-substraattien tai CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmän kanssa. Vain näillä tekijöillä oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus sildenafiliinin farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli pulmonaalihypertensio. Verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet näitä lääkeaineita, sildenafiliinaltistus oli 43% suurempi CYP3A4-substraatteja saaneilla potilailla ja 66% suurempi CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmää saaneilla potilailla. Sildenafiliinaltistus oli viisinkertainen annostuksella 80 mg x 3/vrk verrattuna altistukseen annostuksella 20 mg x 3/vrk. Tämä pitoisuuden vaihteluväli kattaa sildenafiliinaltistuksen suureneman, joka todettiin erityisissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa CYP3A4:n estäjien kanssa (lukuun ottamatta voimakkaimpia CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri).

CYP3A4:ää indusoivilla lääkeaineilla näyttää olevan huomattava vaikutus sildenafiliinin farmakokinetiikkaan pulmonaalihypertensiopotilailla. Tämä vahvistettiin *in vivo* -yhteisvaikutustutkimuksessa CYP3A4:ää indusoivalla bosentaanilla.

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin samanaikaisesti 125 mg bosentaania (indusoi kohtalaisesti CYP3A4:ää, CYP2C9:ää ja mahdollisesti CYP2C19:ää) kahdesti vuorokaudessa ja 80 mg sildenafiliinia kolmesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) 6 päivän ajan, sildenafiliinin AUC-arvo pieneni 63%.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi sildenafiliilitiedoista osoitti sildenafiliinaltistuksen vähentyneen, kun lääkettä annettiin yhdessä bosentaanin kanssa (tiedot olivat peräisin aikuisille pulmonaalihypertensiopotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joista yksi oli 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin suun kautta annetun sildenafiliinin [20 mg x 3/vrk] tehoa ja turvallisuutta stabiiliin bosentaaniannokseen [62,5–125 mg x 2/vrk] lisätynä). Vähentyminen oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla havaittu altistuksen vähentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Sildenafiliinin tehoa on seurattava tarkoin potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP3A4:ää potentisti indusioivia lääkeaineita, kuten karbamatsepiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa ja rifampisiinia.

Kun HIV-proteasainestäjä ritonaviiria (erittäin potentti P450:n estäjä) annettiin samanaikaisesti sildenafiliinin kanssa, sildenafiliinin enimmäispitoisuus (C_{max}) suureni 300% (4-kertaiseksi) ja plasmassa olevan sildenafiliinin AUC-arvo suureni 1,000% (11-kertaiseksi). Ritonaviirin annos oli 500 mg x 2/vrk (vakaassa tilassa) ja sildenafiliinin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua plasman

sildenafilipitoisuus oli yhä noin 200 ng/ml; vastaava arvo pelkkää sildenafiliä annettaessa oli noin 5 ng/ml. Tämä tulos on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella sildenafiliä ei saa antaa yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

HIV-proteasiinestäjä sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafiliä yhteiskäyttö suurensi sildenafiliäin enimmäispitoisuutta (C_{max}) 140% ja AUC-arvoa 210%. Sakinaviirin annostus oli 1 200 mg x 3/vrk (vakaassa tilassa) ja sildenafiliäin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafiliä ei vaikuttanut sakinaviirin farmakokinetiikkaan. Annostussuosituksat, ks. kohta 4.2.

Kun sildenafiliä annettiin 100 mg kerta-annoksena erytromysiiniin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) kanssa vakaassa tilassa (500 mg x 2/vrk viiden päivän ajan), systeeminen sildenafiliäialtistus (AUC) suureni 182%. Annossuosituksat, ks. kohta 4.2. Sen sijaan ei saatu näyttöä, että atsitromysiini (500 mg/vrk kolmen päivän ajan) vaikuttaisi terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, C_{max} - tai T_{max} -arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafiliäin tai sen kiertävän päämetaboliitin puoliintumisaikaan. Annostusta ei tarvitse muuttaa. Simetidiini (800 mg), joka on sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifinen estäjä, suurensi plasman sildenafiliäipitoisuutta 56%, kun sitä annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille yhdessä sildenafiliäin (50 mg) kanssa. Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutusten odotetaan olevan samanlaisia kuin ritonaviirin (ks. kohta 4.3). CYP3A4:n estäjien kuten klaritromysiiniin, telitromysiiniin ja nefatsodonin vaikutus on odotettavasti ritonaviirin ja CYP3A4:n estäjien kuten sakinaviirin tai erytromysiiniin väliltä: altistus oletettavasti 7-kertaistuu. Siksi annoksen muuttamista suositellaan käytettäessä CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi pulmonaalihypertensiota sairastaneista potilaista viittasi siihen, että beetasalpaajien anto yhdessä CYP3A4-substraattien kanssa saattaa suurentaa sildenafiliäialtistusta entisestään verrattuna pelkkien CYP3A4-substraattien antoon.

Koska greippimehu estää heikosti CYP3A4:n metaboliaa suolen seinämässä, sildenafiliäin ja greippimehun yhteiskäyttö voi suurentaa plasman sildenafiliäipitoisuutta kohtalaisesti. Annostusta ei tarvitse muuttaa, mutta sildenafiliäin ja greippimehun yhteiskäyttöä ei suositella.

Kerta-annos antasidia (magnesiumhydroksidi/aluminiumhydroksidi) ei vaikuttanut sildenafiliäin biologiseen hyötyosuuteen.

Suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli 30 mikrog ja levonorgestreeli 150 mikrog) samanaikainen anto ei vaikuttanut sildenafiliäin farmakokinetiikkaan.

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattiosansa vuoksi nikorandiililla voi olla vakavia yhteisvaikutuksia sildenafiliäin kanssa (ks. kohta 4.3).

Sildenafiliäin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset

Sildenafiliä estää heikosti sytokromi P450 -isoentsyymejä 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 ($IC_{50} > 150$ mikromol/l).

Sildenafiliäin ja epäspesifisten fosfodiesterasiestäjien, kuten teofylliiniin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei todettu, kun sildenafiliä (50 mg) annettiin samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariiniin (40 mg) kanssa. Ne molemmat metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

Sildenafilillä ei ollut merkittävää vaikutusta atorvastatiinialtistukseen (AUC-arvo suureni 11%), mikä viittaa siihen, ettei sildenafili vaikuta kliinisesti merkittävästi myöskään CYP3A4:ään.

Sildenafilin (100 mg kerta-annos) ja asenokumarolin välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

Sildenafili (50 mg) ei potensoinut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemää.

Sildenafili (50 mg) ei potensoinut alkoholin verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla alkoholin enimmäispitoisuus veressä oli keskimäärin 0,8 promillea.

Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaassa tilassa annettu sildenafili (80 mg x 3/vrk) suurensi bosentaanin (125 mg x 2/vrk) AUC-arvoa 50%. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisille pulmonaalihypertensiopotilaille tehdyn tutkimuksen tiedoista osoitti, että bosentaanin AUC-arvo kasvoi (20% (95% CI:9.8 – 30.8), kun sen kanssa annettiin vakaassa tilassa olevaa sildenafilia (20 mg x 3/vrk). Tutkimuksen potilaat saivat peruslääkityksenä bosentaania (62,5–125 mg x 2/vrk). Kasvu oli vähäisempää kuin terveillä vapaaehtoisilla havaittu kasvu, kun lääkettä annettiin yhdessä sildenafilin kanssa (sildenafili 80 mg x 3/vrk) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Spesifisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa verenpainetautipotilaille annettiin sildenafilia (100 mg) yhdessä amlodipiinin kanssa, makuuasennossa mitattu systolinen verenpaine aleni lisää 8 mmHg. Vastaavasti makuuasennossa mitattu diastolinen verenpaine aleni lisää 7 mmHg. Nämä verenpainelukemien lisäalenumat olivat samaa suuruusluokkaa kuin lukemat, jotka mitattiin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, jotka saivat pelkkää sildenafilia.

Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa annettiin potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) että 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 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun potilaille, joiden tila oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla, annettiin samanaikaisesti sildenafilia, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyöräytystä, mutta ei pyörtymisiä. Samanaikainen sildenafilin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.4).

100 mg sildenafilia kerta-annoksena ei vaikuttanut HIV-proteaasinestäjä sakinaviirin (CYP3A4:n substraatti/estäjä) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Sildenafili vaikuttaa tunnetusti typpioksidi/syklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP) -reittiin ja yhdenmukaisesti tämän kanssa (ks. kohta 5.1) sen on osoitettu potensioivan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Siksi sitä ei saa antaa samanaikaisesti typpioksidin luovuttajien eikä missään muodossa olevien nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3).

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 tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

Sildenafili ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli 30 mikrog ja levonorgestreeli 150 mikrog) pitoisuuksiin plasmassa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy miehille ja naisille

Koska sildenafiliin raskaana oleviin naisiin kohdistuvista vaikutuksista ei ole tietoa, Mysildecardin käyttöä ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät he käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa sildenafilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia, jotka kohdistuisivat raskauteen ja alkion/sikiön kehitykseen. Eläinkokeissa on havaittu toksisuutta syntymän jälkeisen kehityksen suhteen (ks. kohta 5.3).

Puuttuvien tietojen vuoksi Mysildecardia saa käyttää raskaana oleville naisille vain ehdottoman välttämättömissä tapauksissa.

Imetys

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty imettäville naisille. Yhdestä imettävästä naisesta saatu tieto osoitti, että sildenafili ja sen aktiivinen metaboliitti N-desmetyylisildenafili erittyvät rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina. Kliinistä tutkimustietoa haittavaikutuksista rintaruokituilla vauvoilla ei ole saatavilla, mutta nautittujen määrien ei odoteta aiheuttavan haittavaikutuksia. Lääkettä määräävän lääkärin täytyy arvioida tarkkaan äidin kliininen tarve sildenafilille ja rintaruokituksen lapsen mahdolliset haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

Tavanomaisten hedelmällisyystutkimusten ei-kliinisissä tiedoissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisen hedelmällisyydelle (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mysildecard-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska kliinisissä sildenafilitutkimuksissa ilmeni heitehuimausta ja näkökyvyn muutoksia, potilaan tulisi tietää ennen auton ajamista tai koneiden käyttämistä, miten Mysildecard häneen saattaa vaikuttaa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Pulmonaalihypertension hoitoa koskeneessa lumekontrolloidussa sildenafilin päätutkimuksessa yhteensä 207 potilasta satunnaistettiin saamaan sildenafilihoitoa annostuksella 20 mg, 40 mg tai 80 mg x 3/vrk ja 70 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Hoito kesti 12 viikkoa. Tutkimuksen keskeytti kaiken kaikkiaan 2,9% sildenafilia 20 mg x 3/vrk saanutta, 3,0% sildenafilia 40 mg x 3/vrk saanutta ja 8,5% sildenafilia 80 mg x 3/vrk saanutta potilasta, kun taas 2,9% lumelääkettä saaneista keskeytti tutkimuksen. Päätutkimuksessa hoidetuista 277 potilaasta 259 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkimuksessa tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg x 3/vrk annoksia (nelinkertainen annos verrattuna suositusannokseen, 20 mg x 3/vrk), ja 3 vuoden kuluttua 87% tutkimuslääkettä saaneesta 183 potilaasta sai sildenafilia 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Sildenafilia on käytetty lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoidon lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin sildenafilia (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä epoprostenolin kanssa ja 131 potilaalle annettiin lumelääkettä ja epoprostenolia. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneitä oli sildenafili-

/epoprostenoliryhmässä yhteensä 5,2% verrattuna 10,7%:iin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä. Uusina haittavaikutuksina ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämartymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista, joita esiintyi enemmän sildenafili- /epoprostenoliryhmässä. Tunnetuista haittavaikutuksista seuraavia todettiin useammin sildenafili- /epoprostenoliryhmässä kuin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä: päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), raajakipu ja turvotus. Alkuperäisessä tutkimuksessa loppuun asti jatkaneista 242 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg x 3/vrk annoksia, ja 3 vuoden kuluttua 68% tutkimuslääkettä saaneesta 133 potilaasta sai sildenafilia 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Mainituissa kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita. Lumelääkkeeseen verrattuna sildenafililla yleisimmin (vähintään 10%) ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), dyspepsia, ripuli ja kipu raajoissa.

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni > 1%:lla sildenafililla hoidetuista potilaista ja useammin sildenafililla kuin lumelääkkeellä (ero > 1%) pulmonaalihypertensiota koskeneessa päätutkimuksessa ja molemmissa lumekontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa (yhdistetyt sildenafilitulokset), joissa annostus oli 20 mg, 40 mg tai 80 mg x 3/vrk. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1,000 - < 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)	Haittavaikutus
Infektiot Yleiset	selluliitti, influenssa, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, riniitti, gastroenteriitti
Veri ja imukudos Yleiset	anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleiset	nesteen kertyminen elimistöön
Psyykkiset häiriöt Yleiset	unettomuus, ahdistuneisuus
Hermosto Hyvin yleiset Yleiset	päänsärky migreeni, vapina, tuntoharhat, poltteleva tunne, hypestesia
Silmät Yleiset Melko harvinaiset Tuntematon	verkkokalvon verenvuoto, näön heikkeneminen, näkökyvyn hämartyminen, valonarkuus, värinäön häiriö, näköaistimusten sävyttyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verekyys näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)*, verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen*, näkökenttäpuutokset*
Kuulo ja tasapainoelin Yleiset Tuntematon	kiertohuimaus äkillinen kuulonvaja

Verisuonisto Hyvin yleiset Tuntematon	kuumotus ja punoitus hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleiset	nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset Yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt gastriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος Yleiset Tuntematon	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleiset Yleiset	kipu raajoissa lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinaiset	hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinaiset Tuntematon	siittimen verenvuoto, hematospermia gynekomastia priapismi, voimistunut erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleiset	kuume

*Näitä haittatapahtumia/reaktioita on raportoitu potilailla, jotka käyttävät sildenafiliä miesten erektiohäiriöiden hoitoon.

Pediatriiset potilaat

Pulmonaalihypertension sildenafilihoitoa koskeneessa lumelääkekontrolloidussa 1–17-vuotiailla lapsilla toteutetussa tutkimuksessa yhteensä 174 potilasta sai kolme kertaa vuorokaudessa joko pientä (10 mg > 20 kg:n painoiset potilaat; yksikään ≤ 20 kg:n painoinen potilas ei saanut pientä annosta), keskiuurta (10 mg ≥ 8–20 kg:n painoiset potilaat, 20 mg ≥ 20–45 kg:n painoiset potilaat, 40 mg > 45 kg:n painoiset potilaat) tai suurta (20 mg ≥ 8–20 kg:n painoiset potilaat, 40 mg ≥ 20–45 kg:n painoiset potilaat, 80 mg > 45 kg:n painoiset potilaat) sildenafiliannosta ja 60 potilasta sai lumelääkettä.

Tämän pediatriksen tutkimuksen haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa (ks. taulukko edellä). Yleisimmät haittavaikutukset (esiintymistiheys ≥ 1%), joita esiintyi sildenafilipotilailla (yhdistetyt annokset) > 1% useammin kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat kuume, ylempien hengitysteiden infektio (molempia 11,5%), oksentelu (10,9%), voimistunut erektio (myös spontaani siittimen jäykistyminen miehillä) (9,0%), pahoinvointi, keuhkoputkentulehdus (molempia 4,6%), nielutulehdus (4,0%), rinorrea (3,4%) ja keuhkokuume, riniitti (molempia 2,9%).

Niistä 234 pediatriisesta potilaasta, joita hoidettiin lyhytaikaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, 220 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittavat, jotka saivat aktiivihoidoa sildenafililla, jatkoivat samassa hoito-ohjelmassa, mutta lyhytaikaisessa tutkimuksessa lumelääkeryhmässä olleet satunnaistettiin saamaan sildenafilihoitoa.

Lyhytaikaisen ja pitkäaikaisen tutkimuksen koko keston aikana yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat yleensä samanlaisia kuin lyhytaikaisessa tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset, joita ilmoitettiin esiintyneen >10%:lla 229:stä sildenafililla hoidetusta tutkittavasta (yhdistetyt annosryhmät, mukaan lukien 9 potilasta, jotka eivät jatkaneet pitkäaikaistutkimukseen) olivat ylähengitystieinfektio (31%), päänsärky (26%), oksentelu (22%), keuhkoputkitulehdus (20%), nielutulehdus (18%), kuume (17%), ripuli (15%) ja influenssa (12%) sekä nenäverenvuoto (12%). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli vaikeudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 94 (41%) potilaalla 229:stä sildenafilia saaneesta tutkittavasta. Näistä 94:stä tutkittavasta, joilla raportoitiin vakava haittavaikutus, 14/55 (25,5%) kuului pienen annoksen ryhmään, 35/74 (47,3%) keskisuuren annoksen ryhmään ja 45/100 (45%) suuren annoksen ryhmään. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi $\geq 1\%$:lla sildenafilipotilaista (yhdistetyt annokset) olivat keuhkokuume (7,4%), sydämen vajaatoiminta (5,2%), pulmonaalihypertensio (5,2%), ylempien hengitysteiden infektiot (3,1%), sydämen oikean kammion vajaatoiminta (2,6%), gastroenteriitti (2,6%), pyörtyminen (2,2%), bronkiitti (2,2%), bronkopneumonia (2,2%), arteriaalinen pulmonaalihypertensio (2,2%), rintakipu (1,7%), hammaskaries (1,7%), sydänperäinen sokki (1,3%), virusperäinen gastroenteriitti (1,3%) ja virtsatieinfektio (1,3%).

Seuraavien vakavien haittavaikutusten arvioitiin olevan yhteydessä hoitoon: enterokoliitti, kouristukset, yliherkkyys, hengityksen vinkuminen, hypoksia, neurosensorinen kuurous ja kammioarytmia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta

4.9 Yliannostus

Kerta-annostutkimuksissa, joissa vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin enintään 800 mg:n annos, haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin pienempiä annoksia saaneilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vaikeusaste lisääntyivät. Kun kerta-annos oli 200 mg, haittavaikutusten (päänsärky, kuumotus ja punoitus, heitehuimaus, dyspepsia, nenän tukkoisuus ja näkökyvyn muutokset) ilmaantuvuus lisääntyi.

Yliannostuksessa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Munuaisdialyysin ei odoteta kiihdyttävän puhdistumaa, koska sildenafili sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin eikä eliminoidu virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE03

Vaikutusmekanismi

Sildenafili on potentti ja selektiivinen syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP) -spesifisen fosfodiesteriini-tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on entsyymi, jonka tehtävänä on pilkkoa cGMP:tä. Tätä entsyymiä on siittimen paisuvaiskudoksen lisäksi keuhkoverisuonissa. Sildenafili lisää siis cGMP:tä keuhkoverisuonten sileälihassoluissa, mikä johtaa sileälihaksen relaksaatioon. Pulmonaalihypertensiossa tämä voi johtaa keuhkoverisuoniston vasodilataatioon ja vähäisemmässä määrin vasodilataatioon yleisessä verenkierrössä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimusten mukaan sildenafili on selektiivinen PDE5:n suhteen. Sen vaikutus PDE5:een on potentimpi kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriiniin. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 10-kertainen verrattuna PDE6:een, joka osallistuu fototransduktioon verkkokalvossa. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 80-kertainen verrattuna PDE1:een ja yli 700-kertainen verrattuna PDE2:een, PDE3:een, PDE4:ään, PDE7:ään, PDE8:aan, PDE9:ään, PDE10:een ja PDE11:een. Mikä tärkeintä, sildenafilin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on cAMP-spesifinen fosfodiesteriini-isoformi ja osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn.

Sildenafil laskee systeemistä verenpainetta lievästi ja ohimenevästi, mikä ei useimmiten aiheuta mitään kliinisiä vaikutuksia. Kun systeemistä hypertensiota sairastaneille annettiin sildenafilia pitkäkestoisesti 80 mg x 3/vrk, systolinen verenpaine laski lähtötilanteesta keskimäärin 9,4 mmHg ja diastolinen verenpaine keskimäärin 9,1 mmHg. Kun pulmonaalihypertensiota sairastaneille annettiin sildenafilia pitkäkestoisesti 80 mg x 3/vrk, havaitut verenpainemuutokset olivat vähäisempiä (sekä systolinen että diastolinen verenpaine laskivat 2 mmHg). Suositusannostuksen (20 mg x 3/vrk) ei havaittu laskevan systolista eikä diastolista verenpainetta.

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin suun kautta enintään 100 mg:n kerta-annos sildenafilia, vaikutukset EKG:hen eivät olleet kliinisesti merkittäviä. Kun pulmonaalihypertensiota sairastaneille annettiin sildenafilia pitkäkestoisesti 80 mg x 3/vrk, kliinisesti merkittäviä EKG-muutoksia ei ilmoitettu.

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

Joillakin tutkimushenkilöillä 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. Sildenafil ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Pienessä 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 ruudukko, värisävyjen erotuskyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin 278 potilasta, joilla oli joko primaarinen pulmonaalihypertensio, sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio tai synnynnäisen sydänvian kirurgisesta korjauksesta johtuva pulmonaalihypertensio. Potilaat satunnaistettiin neljään hoitoryhmään: lumelääke, sildenafili 20 mg x 3/vrk, sildenafili 40 mg x 3/vrk ja sildenafili 80 mg x 3/vrk. Näistä 278 satunnaistetusta potilaasta 277 sai vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. Tutkimushenkilöistä 68 (25%) oli miehiä ja 209 (75%) naisia, joiden keski-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 18–81 v.) ja joiden tulos 6 minuutin kävelytestistä oli lähtötilanteessa 100–450 metriä (keskiarvo 344 metriä). Mukaan otetuista potilaista 175:llä (63%) diagnosoitiin primaarinen pulmonaalihypertensio, 84:llä (30%) sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio ja 18:lla (7%) potilaalla synnynnäisen sydänvian korjausleikkauksesta johtunut pulmonaalihypertensio. Useimpien potilaiden WHO:n toiminnallinen luokka oli II (107/277; 39%) tai III (160/277; 58%) ja tulokset 6 minuutin kävelytestistä lähtötilanteessa vastaavasti keskimäärin 378 ja 326 metriä, muutamilla potilailla WHO:n toiminnallinen luokka oli lähtötilanteessa I (1/277; 0,4%) tai IV (9/277; 3%). Tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 45% tai se oli lyhentynyt < 0,2 fraktiolla.

Sildenafil (tai lumelääke) lisättiin potilaiden peruslääkitykseen, joka saattoi olla yhdistelmähoitoa veren hyytymistä estävällä lääkkeellä, digoksiinilla, kalsiuminsalpaajilla, diureeteilla tai hapella. Prostasykliinin, prostasykliinianalogien, endoteliiniantagonistien ja arginiinilisän anto lisälääkkeenä tutkimuspotilaille ei ollut sallittua. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden aiempi bosentaanihoito oli epäonnistunut.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä todettu muutos lähtötilanteesta viikolla 12 tehtyyn uusintatestiin. Kuuden minuutin kävelytestin tulos parani sildenafilin kaikissa

kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna 6 minuutin kävelytestin tulos piteni 45 metriä ($p < 0,0001$) 20 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä, 46 metriä ($p < 0,0001$) 40 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ($p < 0,0001$) 80 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä. Sildenafilianokset eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan. Niiden potilaiden kohdalla, joiden 6 minuutin kävelytestin tulos lähtötilanteessa oli < 325 m, vaikutus parani suurempia annoksia käytettäessä (lumelääkkeen suhteen korjattuna tulos parani 58 metriä sildenafilia 20 mg x 3/vrk saaneilla, 65 metriä 40 mg x 3/vrk saaneilla ja 87 metriä 80 mg x 3/vrk saaneilla potilailla).

WHO:n toimintakykyluokan mukaan analysoituna 6 minuutin kävelytestin tulos parani tilastollisesti merkitsevästi 20 mg:n sildenafiliryhmässä. Lumelääkkeen suhteen korjattuna kävelyetäisyys piteni 49 metriä ($p = 0,0007$) toimintakykyluokassa II ja 45 metriä ($p = 0,0031$) toimintakykyluokassa III.

6 minuutin kävelytestin tuloksen piteneminen tuli ilmi 4 hoitoviikon jälkeen, ja vaikutus oli yhä todettavissa viikoilla 8 ja 12. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset eri potilasryhmissä etiologian (primaarinen ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio), WHO:n eri toiminnallisten luokkien, sukupuolen, rodun, sijainnin, keskimääräisen keuhkovaltimopaineen ja keuhkoverenkierron vastuksen mukaan.

Kaikissa sildenafilianosryhmissä potilaiden keskimääräinen keuhkovaltimopaine ja keuhkoverenkierron vastus alenivat tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeen suhteen korjattuna hoitovaikutus keskimääräisen keuhkovaltimopaineen kohdalla oli $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$) 20 mg x 3/vrk sildenafilianoksella, $-3,0$ mmHg ($p = 0,01$) 40 mg x 3/vrk sildenafilianoksella ja $-5,1$ mmHg ($p < 0,0001$) 80 mg x 3/vrk sildenafilianoksella. Lumelääkkeen suhteen korjattuna hoitovaikutus keuhkoverenkierron vastuksen kohdalla oli -178 dyn*s/cm⁵ ($p = 0,0051$) 20 mg x 3/vrk sildenafilianoksella, -195 dyn*s/cm⁵ ($p = 0,0017$) 40 mg x 3/vrk sildenafilianoksella ja -320 dyn*s/cm⁵ ($p < 0,0001$) 80 mg x 3/vrk sildenafilianoksella. Viikolla 12 keuhkoverenkierron vastuksen prosentuaalinen pienenemä sildenafilianoksella 20 mg x 3/vrk (11,2%), sildenafilianoksella 40 mg x 3/vrk (12,9%) ja sildenafilianoksella 80 mg x 3/vrk (23,3%) oli suhteessa suurempi kuin systeemisen verenkierron vastuksen pienenemä (7,2%, 5,9% ja 14,4%). Sildenafilin vaikutusta kuolleisuuteen ei tiedetä.

Viikon 12 kohdalla niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli parantunut vähintään yhdellä, oli suurempi sildenafiliryhmässä (28% sildenafilianoksella 20 mg x 3/vrk, 36% sildenafilianoksella 40 mg x 3/vrk ja 42% sildenafilianoksella 80 mg x 3/vrk) lumelääkeryhmään verrattuna (7%). Vastaavat kerroinsuhteet olivat 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) ja 5,75 ($p < 0,0001$).

Aiemmin hoitamattomien potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

Keskeisessä tutkimuksessa mukana olleet potilaat soveltuivat osallistujiksi pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. Kolmen vuoden kohdalla 87% potilaista sai 80 mg x 3/vrk annosta. Keskeisessä tutkimuksessa yhteensä 207 potilasta sai sildenafilihoitoa, ja heidän pitkän aikavälin eloonjäämistään arvioitiin vähintään 3 vuoden ajan. Kaplan-Meier-elossaoloarvio oli vuoden kuluttua 96%, kahden vuoden kuluttua 91% ja kolmen vuoden kuluttua 82%. WHO:n toimintakykyluokkaan II lähtötilanteessa kuuluneista potilaista oli elossa vuoden kuluttua 99%, kahden vuoden kuluttua 91% ja kolmen vuoden kuluttua 84%. WHO:n toimintakykyluokkaan III lähtötilanteessa kuuluneista potilaista samoina ajankohtina oli elossa 94%, 90% ja 81%.

Teho aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa)

Tämä satunnaistettu ja lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus tehtiin 267 pulmonaalihypertensiotilaalle, joiden tila oli stabiloitu laskimoon annettavalla epoprostenolilla. Osalla näistä potilaista oli primaarinen pulmonaalihypertensio (212/267; 79%) ja osalla sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (55/267; 21%). Useimpien potilaiden toimintakykyluokka (WHO) oli lähtötilanteessa II (68/267; 26%) tai III (175/267; 66%). Pienemmällä osalla potilaista toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa I (3/267; 1%) tai IV (16/267; 6%). Joidenkin potilaiden (5/267; 2%) toimintakykyluokka ei ollut tiedossa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko

lumelääkettä tai sildenafiliä (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä laskimoon annettavan epoprostenolin kanssa.

Tehon ensijainen päätetapahtuma oli muutos kuuden minuutin kävelyetäisyydestin tuloksessa lähtötilanteesta viikolle 16. Testissä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero sildenafilin eduksi lumelääkkeeseen verrattuna. Kävelyetäisyys piteni sildenafiliryhmässä keskimäärin 26 metriä lumelääkkeen suhteen korjattuna (95% CI: 10,8; 41,2) ($p = 0,0009$). Potilailla, joiden kävelyetäisyys oli lähtötilanteessa ≥ 325 metriä, hoitovaikutus oli 38,4 metriä sildenafilin eduksi. Potilailla, joiden kävelyetäisyys oli lähtötilanteessa < 325 metriä, hoitovaikutus oli 2,3 metriä lumelääkkeen eduksi. Potilailla, joilla oli primaarinen pulmonaalihypertensio, hoitovaikutus oli 31,1 metriä verrattuna 7,7 metriin potilailla, joilla oli sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio. Erot näiden satunnaistettujen alaryhmien tuloksissa saattoivat olla sattumanvaraisia pienen otoskoon vuoksi.

Sildenafilipotilaiden keskimääräinen keuhkovaltimopaine (mPAP) pieneni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Keskimääräinen hoitovaikutus oli -3,9 mmHg sildenafilin eduksi lumelääkkeen suhteen korjattuna (95% CI: -5,7; -2,1) ($p = 0,00003$). Toissijainen päätetapahtuma oli aika potilaan tilan huononemiseen, joka on määritelty ajaksi satunnaistamisesta ensimmäiseen kliinisen tilan huononemista osoittavaan tapahtumaan (kuolema, keuhkonsiirto, bosentaanihoidon aloittaminen tai epoprostenolihoitoon muuttamista vaatinut tilan heikkeneminen). Sildenafilihoito pidensi merkittävästi aikaa pulmonaalihypertensiopotilaan tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeeseen ($p = 0,0074$). 23 potilaalla ilmeni tilan huononemiseen liittyviä tapahtumia lumelääkeryhmässä (17,6%) verrattuna sildenafiliryhmän 8 potilaaseen (6,0%).

Epoprostenolitaustatutkimuksen pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

Epoprostenolilla tehdyssä lisälääketutkimuksessa mukana olleet potilaat soveltuivat osallistujiksi pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. Kolmen vuoden kohdalla 68% potilaista sai 80 mg x 3/vrk annosta. Alkuperäisessä tutkimuksessa kaiken kaikkiaan 134 potilasta sai sildenafilihoitoa, ja heidän pitkän aikavälin eloonjäämistään arvioitiin vähintään 3 vuoden ajan. Tämän potilaspopulaation Kaplan-Meier-elossaoloarvio oli vuoden kuluttua 92%, kahden vuoden kuluttua 81% ja kolmen vuoden kuluttua 74%.

Teho ja turvallisuus aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito bosentaanin kanssa)

Tämä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus tehtiin 103 kliinisesti vakaalle pulmonaalihypertensiopotilaalle (WHO:n toimintakykyluokat II ja III), jotka olivat saaneet bosentaanihoitoa vähintään 3 kuukauden ajan. Pulmonaalihypertensiopotilaihin kuuluivat sekä primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavat että sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavat potilaat. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai sildenafiliä (20 mg x 3/vrk) yhdistelmähoitona bosentaanin kanssa (62,5–125 mg x 2/vrk). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli viikolla 12 mitattu muutos 6 minuutin kävelytestissä lähtötilanteeseen verrattuna. Tulokset viittaavat siihen, ettei 6 minuutin kävelytestissä havaitussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteeseen verrattuna ole merkitsevää eroa sildenafilin (20 mg x3, 13,62 m [95% CI: -3.89 – 31.12]) ja lumelääkkeen (14,08 m [95% CI: -1.78 – 29.95]) välillä.

Primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden ja sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden välillä havaittiin eroja 6 minuutin kävelytestissä. Primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavien tutkittavien (67 potilasta) kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli sildenafiliryhmässä 26,39 m (95% CI: 10.70 – 42.08) ja lumelääkeryhmässä 11,84 m (95% CI: -8.83 – 32.52). Sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavien tutkittavien (36 potilasta) kohdalla keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli kuitenkin -18.32 m (95% CI: -65.66 – 29.02) sildenafiliryhmässä ja 17,50 m (95% CI: -9.41 – 44.41) lumelääkeryhmässä.

Kaiken kaikkiaan haittatapahtumat olivat yleensä samankaltaisia kahdessa hoitoryhmässä (sildenafil + bosentaani vs. pelkkä bosentaani). Haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafili-monoterapian yleisesti tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Pediatriset potilaat

Yhteensä 234 iältään 1–17-vuotiasta potilaista osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikeskustutkimuksena tehtyyn, lumelääkekontrolloituun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun annosmäärittämistutkimukseen. Potilaiden (38% miespuolisia ja 62% naispuolisia) paino oli ≥ 8 kg ja heillä oli primaarinen pulmonaalihypertensio (PPH) [33%] tai synnynnäisestä sydänviasta johtuva PAH [oikovirtaus systeemisestä verenkierrasta keuhkoihin 37%, kirurginen korjausleikkaus 30%]. Tässä tutkimuksessa yhteensä 234 potilaasta 63 (27%) oli < 7-vuotiaita (pieni annos sildenafiliä = 2, keskisuuri annos = 17, suuri annos = 28, lumelääke = 16) ja 171 (73%) oli 7-vuotiaita tai sitä vanhempia (pieni annos sildenafiliä = 40, keskisuuri annos = 38 ja suuri annos = 49, lumelääke = 44). Useimmat tutkittavat kuuluivat lähtötilanteessa WHO:n toimintakykyluokkaan I (75/234, 32%) tai II (120/234, 51%). Pienempi osa potilaista kuului toimintakykyluokkaan III (35/234, 15%) tai IV (1/234, 0,4%) ja joidenkin potilaiden osalta (3/234, 1,3%) WHO:n toimintakykyluokkaa ei tiedetty.

Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet erityistä PAH-hoitoa eikä prostasykliinien, prostasykliinianalogien tai endoteliinireseptoriantagonistien eikä myöskään arginiinilisän, nitraattien, alfasalpaajien ja voimakkaiden CYP450 3A4:n estäjien käyttö ollut tutkimuksessa sallittua.

Tutkimuksen ensisijaisena tarkoituksena oli arvioida 16 viikkoa jatkuvan suun kautta annettavan sildenafilihoiton tehoa lapsipotilailla fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi mitattuna sydän-keuhkorasituskokeella niillä potilailla, jotka kehityksellisesti kykenivät kokeen suorittamaan (n = 115). Toissijaisia päätetapahtumia olivat hemodynaamisten muutosten seuranta, oireiden arviointi, WHO:n toimintakykyluokka, muutos peruslääkityksessä ja elämänlaadun mittarit.

Tutkittavat satunnaistettiin johonkin kolmesta sildenafiliryhmästä: pieni (10 mg), keskisuuri (10–40 mg) tai suuri annos (20–80 mg) sildenafiliä 3 kertaa vuorokaudessa, tai lumelääkeryhmään. Kussakin ryhmässä annetut todelliset annokset riippuivat tutkittavien painosta (ks. kohta 4.8). Niiden tutkittavien osuus, jotka saivat tukihoitoa lähtötilanteessa (antikoagulantit, digoksiini, kalsiumkanavan salpaajat, diureetit ja/tai happi), oli samansuuruinen yhdistetyssä sildenafilihoitoryhmässä (47,7%) ja lumelääkeryhmässä (41,7%).

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistettyjen hoitoryhmien maksimaalisen VO_2 -arvon lumelääkekorjattu prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 16 sydän-keuhkorasituskokeella mitattuna (Taulukko 2). Yhteensä 106 (45%) kaikkiaan 234 potilaasta voitiin arvioida sydän-keuhkorasituskokeella. Nämä tutkittavat olivat ≥ 7 -vuotiaita ja kehitystasoltaan sellaisia, että he kykenivät suorittamaan kokeen. Alle 7-vuotiaiden lasten (sildenafilin yhdistetty annos = 47, lumelääke = 16) osalta voitiin arvioida vain tutkimuksen toissijaiset päätemuuttajat. Keskimääräiset lähtötilanteen maksimihapenottookykyarvot (VO_2) olivat verrannolliset kaikissa sildenafiliryhmissä (17,37–18,03 ml/kg/min) ja hieman suuremmat lumelääkeryhmässä (20,02 ml/kg/min). Pääanalyysin tulokset (yhdistetyt annosryhmät vs. lumelääke) eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (p = 0,056) (ks. Taulukko 2). Keskimääräisen sildenafiliannoksen ja lumelääkkeen välinen ero oli 11,33% (95% CI: 1,72–20,94) (ks. Taulukko 2).

Taulukko 2: Lumelääkekorjattu maksimaalisen VO₂:n%-muutos lähtötilanteesta aktiivihoitoryhmissä

Hoitoryhmä	Arvioitu ero	95% luottamusväli
Pieni annos (n = 24)	3,81	-6,11, 13,73
Keskisuuri annos (n = 26)	11,33	1,72, 20,94
Suuri annos (n = 27)	7,98	-1,64, 17,60
Yhdistetyt hoitoryhmät (n = 77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

lumelääkeryhmä, n = 29

Arviot perustuvat ANCOVA:an ja ne on korjattu kovariaattien lähtötilanteen maksimaalisen VO₂:n, etiologian ja painoryhmän suhteen.

Annosriippuvaista paranemista havaittiin keuhkoverenkierron vastuksessa (PVRI) ja keskimääräisessä keuhkovaltimopaineessa (mPAP). Keskisuurta sildenafiliannosta saaneiden ryhmässä todettiin PVRI:n pienentyneen 18% (95% CI: 2–32%) ja suurta sildenafiliannosta saaneiden ryhmässä 27% (95% CI: 14–39%) lumelääkkeeseen verrattuna, mutta pientä annosta saaneiden ryhmässä ei todettu merkittävää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ero 2%). Keskisuurta sildenafiliannosta saaneiden ryhmässä osoitettiin mPAP:n muuttuneen lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna -3,5 mmHg (95% CI: -8,9, 1,9) ja suurta sildenafiliannosta saaneiden ryhmässä -7,3 mmHg (95% CI: -12,4, -2,1), mutta pientä annosta saaneiden ryhmässä todettiin hyvin vähäinen ero lumelääkkeeseen nähden (ero 1,6 mmHg). Kaikissa sildenafiliryhmissä havaittiin lumelääkkeeseen nähden paranemista sydämen minuuttivirtausindeksissä: muutos pientä annosta saaneilla oli 10%, keskisuurta annosta saaneilla 4% ja suurta annosta saaneilla 15%.

Merkittävää toimintakykyluokan paranemista todettiin lumelääkkeeseen verrattuna vain suurta sildenafiliannosta saaneilla potilailla. Sildenafiliryhmien ristitulosuhteet lumelääkkeeseen verrattuna olivat pientä annosta saaneilla 0,6 (95% CI: 0,18, 2,01), keskisuurta annosta saaneilla 2,25 (95% CI: 0,75, 6,69), ja suurta annosta saaneilla 4,52 (95% CI: 1,56, 13,10).

Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot

Niistä 234 pediatriasesta potilaasta, joita hoidettiin lyhytaikaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, 220 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittavat, jotka olivat olleet lyhytaikaisessa tutkimuksessa lumelääkeryhmässä, satunnaistettiin saamaan sildenafilihoitoa: ≤20 kg painavat tutkittavat siirtyivät keskisuuren tai suuren annoksen ryhmään (1:1), kun taas > 20 kg painavat tutkittavat siirtyivät pienen, keskisuuren tai suuren annoksen ryhmään (1:1:1). Kaikista 229:stä sildenafilia saaneesta tutkittavasta 55 oli pienen annoksen, 74 keskisuuren ja 100 suuren annoksen ryhmässä. Lyhyt- ja pitkäaikainen tutkimus yhteenlaskien hoidon kokonaiskesto yksilön kohdalla kaksoissokkouttamisen alusta lähtien oli 3–3129 päivää. Sildenafilihoitoryhmässä sildenafilihoito keskimääräinen kesto oli 1696 päivää (lukuun ottamatta viittä tutkittavaa, jotka saivat lumelääkettä kaksoissokkoutetussa vaiheessa ja joita ei hoidettu pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa).

Kaplan-Meier-elossaoloarvio 3 vuoden kuluttua niiden potilaiden osalta, jotka lähtötilanteessa olivat > 20 kg painoisia, oli 94% pientä annosta, 93% keskisuurta annosta ja 85% suurta annosta saaneiden ryhmässä. Lähtötilanteessa ≤ 20 kg painoisten potilaiden osalta elossaoloarvio oli 94% keskisuurta annosta ja 93% suurta annosta saaneiden ryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Tutkimuksen aikana raportoitiin yhteensä 42 kuolemantapausta, joko hoidon aikana tai osana eloonjäämis seuranta. 37 kuolemaa ilmeni ennen tutkimuskomitean päätöstä antaa tutkittaville pienempi annos. Päätös perustui kuolleisuudessa havaittuun epätasapainoon suurempien

sildenafilannosten yhteydessä. Nämä 37 kuolemantapausta jakaantuivat seuraavasti: kuolemantapausten määrä (%) oli 5/55 (9,1%) pienen sildenafilannoksen ryhmässä, 10/74 (13,5%) keski-suuren annoksen ja 22/100 (22%) suuren annoksen ryhmässä. Jälkeenpäin ilmoitettiin lisäksi 5 kuolemantapausta. Kuolinsyyt olivat tyypillisiä pulmonaalihypertensiota sairastaville potilaille. Pulmonaalihypertensiota sairastaville pediatriksille potilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksimaalinen VO_2 arvioitiin 1 vuoden kuluttua lumelääkekontrolloidun tutkimuksen alkamisesta. Niiden sildenafilihoitoa saaneiden tutkittavien joukossa, jotka kehityksellisesti kykenivät suorittamaan sydän-keuhkorasituskokeen, 59 tutkittavalla 114:stä (52%) ei ollut havaittu maksimaalisen VO_2 -arvon heikentyneen lainkaan sildenafilihoidon aloituksen jälkeen. Vastaavasti 191:llä kaikkiaan 229 tutkittavasta (83%), jotka olivat saaneet sildenafilia, WHO:n luokituksen mukainen toimintakykyluokka oli säilynyt ennallaan tai parantunut 1 vuoden arvioinnin kohdalla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset sildenafilin käytöstä vastasyntyneiden pulmonaalihypertension hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sildenafil imeytyy nopeasti. Paastotilassa suun kautta annetun sildenafilin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30-120 minuutissa (mediaani 60 min). Suun kautta annossa absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 41% (vaihteluväli 25–63%). Kun sildenafilia annettiin kolmesti vuorokaudessa suun kautta, AUC- ja C_{max} -arvot suurensivat suhteessa annokseen annosvälillä 20–40 mg. Kun annostus suun kautta on 80 mg x 3/vrk, plasman sildenafilipitoisuuksien on todettu suurenevan suhteessa annosta enemmän. Kun pulmonaalihypertensiota sairastaneille annettiin sildenafilia 80 mg x 3/vrk suun kautta, biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43% (90%:n luottamusvälillä 27–60%) suurempi kuin pienemmillä annoksilla.

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (T_{max}) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja huippupitoisuus (C_{max}) pienenee keskimäärin 29%. Ruoka ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi imeytymisasteeseen (AUC-arvo pieneni 11%).

Jakautuminen

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V_{ss}) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Kun annostus suun kautta on 20 mg x 3/vrk, sildenafilin enimmäiskokonaispitoisuus plasmassa on vakaassa tilassa keskimäärin 113 ng/ml. Sildenafili ja sen tärkein kiertävä metaboliitti, N-desmetyyli, sitoutuvat plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutuminen ei ole riippuvainen lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

Biotransformaatio

Sildenafili metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomaalisten CYP3A4- (pääreitti) ja CYP2C9- (sivureitti) isoentsyymien välityksellä. Sildenafilin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafilin N-demetylaation tuloksena. N-desmetyylimetaboliitilla on samankaltainen fosfodiesterasiselektiivisyyden profiili kuin sildenafililla, ja sen *in vitro* -voimakkuus PDE5:n suhteen on noin 50% pienempi kuin kanta-aineella. N-desmetyyli metaboloituu edelleen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia. Kun annostus on 20 mg x 3/vrk pulmonaalihypertensiossa, plasman N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet ovat noin 72% sildenafilipitoisuuksista (eli 36% sildenafilin farmakologisista vaikutuksista on metaboliitin ansiota). Tämän vaikutusta tehoon ei tiedetä.

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 erityispopulaatioissa

Vanhuksien

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

Munuaisten vajaatoiminta

50 mg:n kerta-annos sildenafilia suun kautta ei muuttanut sildenafiliin farmakokinetiikkaa vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 100% ja C_{max}-arvo 88% verrattuna iän suhteen kaltaistettuihin vapaaehtoisiihin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC-arvo (200%) ja C_{max}-arvo (79%) suurensivat huomattavasti tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt vaikeasti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Sildenafilipuhdistuma pieneni vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea maksakirroosi (Child-Pughin luokat A ja B), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 85% ja C_{max}-arvo 47% verrattuna iän suhteen kaltaistettuihin vapaaehtoisiihin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC-arvo suureni merkittävästi 154% ja C_{max}-arvo 87% kirroosia sairastaneilla tutkimushenkilöillä verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Sildenafilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Populaatiofarmakokinetiikka

Vakaan tilan sildenafilipitoisuus oli tutkitulla annosvälillä 20–80 mg x 3/vrk keskimäärin 20–50% suurempi pulmonaalihypertensiota sairastaneilla kuin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä. C_{min}-arvo kaksinkertaistui verrattuna terveisiin vapaaehtoisiihin tutkimushenkilöihin. Molemmat löydökset viittaavat pienempään sildenafilipuhdistumaan ja/tai suurempaan oraaliseen biologiseen hyötösuuteen potilailla, joilla on pulmonaalihypertensio verrattuna terveisiin vapaaehtoisiihin tutkimushenkilöihin.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista sildenafilia saaneista potilaista tehdyn farmakokineettisen profiilin analyysin perusteella kehonpainon osoitettiin ennustavan lasten lääkealtistusta hyvin. Sildenafilin plasmapitoisuuksien puoliintumisajan arvioitiin olevan 4,2–4,4 tuntia 10–70 kg painoisilla potilailla eikä kliinisesti merkityksellisiä eroja näyttänyt olevan. Sildenafilin suun kautta annetun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen C_{max}-arvon arvioitiin olevan 49 ng/ml, kun potilaan paino oli 70 kg, 104 ng/ml, kun paino oli 20 kg ja 165 ng/ml, kun paino oli 10 kg. Sildenafilin suun kautta annetun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen vastaavien C_{max}-arvojen arvioitiin olevan 24, 53 ja 85 ng/ml. T_{max}-arvon arvioitiin olevan suunnilleen 1 tunti eikä kehonpaino vaikuttanut siihen juuri ollenkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta, reproduktiotoksisuutta ja kehitystä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun rottaemoja hoidettiin sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen sildenafilinannoksella 60 mg/kg, poikueet pienenevät, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten

ruumiinpaino aleni ja neljän päivän eloonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä annostuksella 20 mg x 3/vrk. Ei-klinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

Kun käytettiin kliinisesti merkityksellistä altistusta, eläimillä ei todettu sellaisia kliinisessä käytössä merkityksellisiä haittavaikutuksia, joita ei havaittu myös kliinisissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (PH 102)
Vedetön kalsiumhydrogeenifosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi 6 mPas
Titaanidioksidi (E 171)
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 90 tai 300 kalvopäällysteistä tablettia.

PVC-alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 90 × 1 repäisylinjoilla varustettua kalvopäällysteistä kertannoskapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan S.A.S
117 Allee des parcs
69800 Saint-Priest
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1134/001

EU/1/16/1134/002

EU/1/16/1134/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 syyskuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09/2016

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., Komárom,
2900
Unkari

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mysildecard 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
sildenafilii

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

90 kalvopäällysteistä tablettia
300 kalvopäällysteistä tablettia
90 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mylan S.A.S
117 Allee des parcs
69800 Saint-Priest
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1134/001
EU/1/16/1134/002
EU/1/16/1134/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Mysildecard 20 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mysildecard 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
sildenafil

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Mylan S.A.S

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Mysildecard 20 mg kalvopäällysteiset tabletit sildenafilii

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mysildecard on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysildecardia
3. Miten Mysildecardia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mysildecardin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mysildecard on ja mihin sitä käytetään

Mysildecard sisältää vaikuttavana aineena sildenafiliia, joka kuuluu lääkeaineryhmään, jonka nimi on fosfodiesteriini tyypin 5 (PDE5) estäjät.

Mysildecard alentaa keuhkoverenpainetta laajentamalla keuhkojen verisuonia.

Mysildecardia käytetään aikuisten, lasten ja nuorten (1–17-vuotiaiden) keuhkoverenpainetaudin (pulmonaalihypertension) hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mysildecardia

Älä käytä Mysildecardia

- jos olet allerginen sildenafiliille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät nitraatteja, tai typpioksidien luovuttajia (kuten amyylinitriittiä). Näitä lääkkeitä käytetään usein rintakivun (eli angina pectoriksen) lievitykseen. Mysildecard voi lisätä näiden lääkkeiden vaikutuksia voimakkaasti. Kerro lääkärille, jos käytät jotakin tällaista lääkettä. Jos et ole varma, kysy lääkäriltä tai apteekista.
- jos käytät riosiguaattia. Tätä lääkettä käytetään keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa (korkea keuhkoverenpaine) ja kroonisessa tromboembolisessa keuhkoverenpainetaudissa (veritulpanjälkeinen korkea keuhkoverenpaine). PDE5-inhibiittoreiden, kuten sildenafilin, on osoitettu lisäävän näiden lääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Jos käytät riosiguaattia tai olet epävarma, kerro siitä lääkärillesi.
- jos olet askettäin sairastanut aivohalvauksen, sydäninfarktin tai sinulla on vaikea maksasairaus tai hyvin matala verenpaine (< 90/50 mmHg).
- jos käytät sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettua lääkettä, kuten ketokonatsolia tai itrakonatsolia, tai ritonaviiria (HIV:n hoitoon).
- jos olet joskus aiemmin menettänyt näkökykysi, koska verenvirtaus silmähermoon on häiriintynyt etummaisen näköhermon ei-tulehduksellisen, hapenpuutteesta johtuvan vaurion (NAION) vuoksi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Mysildecardia, jos

- sairautesi johtuu pikemminkin tukkeutuneesta tai ahtautuneesta keuhkolaskimosta kuin tukkeutuneesta tai ahtautuneesta valtimosta
- sinulla on vaikea sydänsairaus
- sinulla on sydämen pumppaavien kammioiden toimintahäiriö
- sinulla on kohonnut keuhkoverenpaine
- sinulla on matala verenpaine levossa
- menetät paljon nestettä elimistöstä (elimistön kuivumistila), mikä saattaa tapahtua, jos hikoilet runsaasti tai et juo riittävästi nestettä. Tällaista saattaa tapahtua, jos sinulla on kuumetta, oksentelet tai sinulla on ripuli.
- sinulla on harvinainen perinnöllinen silmäsairaus (*retinitis pigmentosa*)
- sinulla on veren punasolujen poikkeavuus (sirppisoluanemia), verisolusyöpä (leukemia), luuytimen syöpä (multippeli myelooma) tai siittimen sairaus tai epämuotoisuus
- sinulla on parhaillaan mahahaava, verenvuotohäiriö (kuten hemofilia) tai nenäverenvuotoja
- käytät erektiolääkkeitä.

Kun PDE5-estäjiä, kuten sildenafiliä, on käytetty miehen erektiohäiriöiden hoitoon, seuraavia näkökykyyn liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu (esiintymistiheys tuntematon): näkökyvyn osittainen, äkillinen, ohimenevä tai pysyvä heikkeneminen tai menetys toisesta tai kummastakin silmästä.

Jos näkökykysi heikkenee äkillisesti tai menetät näkösi, **lopet** Mysildecardin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi (ks. myös kohta 4).

Pitkittyneitä ja toisinaan kivuliaita erektioita on raportoitu miehillä sildenafilin ottamisen jälkeen. Jos erektiosi kestää yli 4 tuntia, **lopet** Mysildecardin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi (katso myös kohta 4).

Erityisesti huomattavaa munuais- tai maksapotilaiden suhteen

Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja. Lääkäri saattaa muuttaa lääkkeen annostusta.

Lapset

Mysildecardia ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Mysildecard

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

- nitraatteja sisältäviä lääkkeitä tai typpioksidien luovuttajia, kuten amyylinitraattia. Näitä lääkkeitä käytetään usein rintakivun eli angina pectoriksen lievittämiseen (ks. kohta 2 Ennen kuin käytät Mysildecardia)
- kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät riosiguaattia (katso kohta 2)
- hoitoa keuhkoverenpainetautiin (esim. bosentaania, iloprostia)
- mäkikuismaa (rohdosvalmiste) sisältäviä lääkkeitä, rifampisiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon), karbamatsepiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (joita käytetään mm. epilepsian hoitoon)
- verenhennuslääkkeitä (esimerkiksi varfariinia), vaikka näistä ei ole aiheutunut haittavaikutuksia
- lääkkeitä, jotka sisältävät erytromysiiniä, klaritromysiiniä, telitromysiiniä (antibiootteja, joita käytetään tiettyjen bakteeritulehdusten hoitoon), sakinaviiria (HIV:n hoitoon) tai nefatsodonia (masennuksen hoitoon), sillä annostasi on ehkä muutettava.
- alfasalpaajia (esim. doksatsosiinia) korkean verenpaineen tai eturauhasvaivojen hoitoon, koska näiden kahden lääkkeen samanaikainen käyttö voi aiheuttaa oireena verenpaineen alenemista (esim. huimausta, heikotusta).

Mysildecard ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Mysildecard-hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Mysildecardia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Mysildecardia ei saa antaa hedelmällisessä iässä olevalle naiselle, ellei hän käytä asianmukaista raskaudenehkäisyä.

Mysildecard erittyy rintamaitoosi hyvin pieninä pitoisuuksina ja sen ei odoteta aiheuttavan haittaa lapsellesi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mysildecard voi aiheuttaa heitehuimausta ja vaikuttaa näkökykyyn. Sinun pitäisi tietää, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun, ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

3. Miten Mysildecardia käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositusannos aikuisille on 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa (6–8 tunnin välein). Voit ottaa lääkeannoksesi joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Käyttö lapsille ja nuorille

Suositusannos 1–17-vuotiaille lapsille ja nuorille on joko 10 mg kolme kertaa vuorokaudessa 20 kg tai vähemmän painaville lapsille ja nuorille tai 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa yli 20 kg:n painoisille lapsille ja nuorille joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Lapsille ei pidä käyttää suurempia annoksia. Tätä lääkettä tulee käyttää ainoastaan annosteluun 20mg 3 kertaa päivässä. Muiden lääkemuotojen anto saattaa olla tarkoituksenmukaisempaa 20 kg tai vähemmän painaville lapsille ja muille nuorille potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Jos otat enemmän Mysildecardia kuin sinun pitäisi

Älä ota lääkettä enempää kuin lääkäri on sinulle määrännyt.

Jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin lääkäri on sinulle määrännyt, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Liian suuri määrä Mysildecardia voi lisätä tunnettujen haittavaikutusten riskiä.

Jos unohdat ottaa Mysildecardia

Jos unohdat ottaa Mysildecard-annoksesi, ota se heti kun muistat asian ja jatka sitten lääkkeen ottamista tavanomaisiin kellonaikoihin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen.

Jos lopetat Mysildecard-hoidon

Mysildecard-hoidon äkillinen lopettaminen voi pahentaa oireitasi. Jatka Mysildecardin käyttöä, kunnes lääkärisi kehottaa sinua lopettamaan hoidon. Lääkärisi voi pyytää sinua pienentämään annosta muutamien päivien ajan, ennen kuin lopetat hoidon kokonaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta Mysildecardin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 2):

- jos sinulle ilmaantuu äkillisesti näön heikkenemistä tai näön menetys (esiintyvyys tuntematon)
- jos sinulla on erektio, joka kestää yhtämittaisesti yli 4 tuntia. Miehillä on raportoitu pitkiäkestäviä erektioita sildenafiilin ottamisen jälkeen (esiintyvyys tuntematon).

Aikuiset

Hyvin yleisesti raportoituja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) olivat päänsärky, kasvojen kuumotus ja punoitus, ruoansulatushäiriöt, ripuli ja kipu käsissä ja jaloissa.

Yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä) olivat ihonalainen infektio, vilustumisen kaltaiset oireet, sivuonteloiden tulehdus, veren punasolujen määrän väheneminen (anemia), nesteen kertyminen elimistöön, unihäiriöt, ahdistuneisuus, migreeni, vapina, ihon pistelyn tunne, poltteleva tunne, tuntoaistin heikkeneminen, verenvuoto silmän takaosassa, vaikutukset näkökykyyn, näkökyvyn hämärtyminen ja valonarkuus, värinäön häiriöt, silmä-ärsytys, silmien verestys/punoitus, kiertohuimaus, keuhkoputkitulehdus, nenäverenvuoto, nuhamainen nenävuoto, yskä, nenän tukkoisuus, mahataulehdus, maha-suolitulehdus, närästys, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen, hiustenlähtö, ihon punoitus, yöhikoilu, lihassärky, selkäkipu ja ruumiinlämpötilan kohoaminen.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta) olivat näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä, siittimen verenvuoto, verta siemennesteessä ja/tai virtsassa ja rintojen suureneminen miehillä.

Myös ihottumaa ja äkillistä kuulon heikentymistä tai kuulonmenetystä sekä verenpaineen alenemista on ilmoitettu. Näiden haittojen esiintymistiheys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Lapset ja nuoret

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu yleisesti (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä): keuhkokuume, sydämen vajaatoiminta, sydämen oikean kammion vajaatoiminta, sydänperäinen sokki, keuhkoverenpaineen nousu, rintakipu, pyörtäminen, hengitystieinfektio, keuhkoputkitulehdus, mahan ja suoliston virusinfektio, virtsatieinfektio ja hampaiden reikiintyminen.

Seuraavien vakavien haittavaikutusten arvioitiin olevan yhteydessä hoitoon ja ilmoitettiin melko harvoin (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta): allerginen reaktio (kuten ihottuma, kasvojen, huulien ja kielen turpoaminen, hengityksen vinkuminen, hengitys- tai nielemisvaikeudet), kouristukset, epäsäännöllinen sydämensyke, kuulon heikentyminen, hengästyneisyys, maha-suolitulehdus, hengityksen vinkuminen vaikeutuneen hengityksen takia.

Hyvin yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä) olivat päänsärky, oksentelu, kurkkutulehdus, kuume, ripuli, flunssa ja nenäverenvuoto.

Yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä) olivat pahoinvointi, erektion voimistuminen, keuhkokuume ja vuotava nenä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mysildecardin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mysildecard sisältää

- Vaikuttava aine on sildenafili. Yksi tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).
Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (PH 102), vedetön kalsiumhydrogeenifosfaatti, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti.
- Kalvopäällyste: hypromelloosi (6 mPas), titaanioksidi (E171) ja triasetiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Mysildecard kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia ja muodoltaan pyöreitä. Tableteissa on merkintä M toisella puolella ja SL, jonka alla 20 toisella puolella. Tabletteja on saatavilla läpipainopakkausissa, jotka sisältävät 90, 300 ja (90 × 1) tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Mylan S.A.S

117 Allee des parcs

69800 Saint-Priest

Ranska Valmistaja:

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1,

Komárom,

2900,

Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Malta

BGP Products ApS
Tlf: +45 28116932

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

BGP Products ApS
Tel: +45 28116932
(Danmörk)

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.