

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Granpidam 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia määrän, joka vastaa 0,2 mg:aa laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,6 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”20” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.

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 Granpidam-hoidosta huolimatta, on harkittava jotakin muuta hoitovaihtoehtoa.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Jos potilas unohtaa ottaa Granpidam-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 10 mg 3 kertaa päivässä. Muita

lääkemuotoja 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. Sildenafilianannosta on ehkä muutettava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:ää indusoivia lääkeaineita (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.

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

Pediatriset potilaat (alle 1-vuotiaat lapset ja vastasyntyneet)

Muissa kuin hyväksytyissä käyttöaiheissa sildenafiliä ei pidä käyttää vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen pulmonaalihypertensio, koska riskit ovat suuremmat kuin hyöty (ks. kohta 5.1). Sildenafilin turvallisuutta ja tehoa alle 1-vuotiaiden lasten muiden sairauksien hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon lopettaminen

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

Antotapa

Granpidam 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 lääkeaineiden (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 erityispopulaatioissa, ja siksi sitä ei saa antaa näille potilaille:

Potilaat, joilla 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

Sildenafilin 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 määritetty 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 fosfodiesteriaasien geenivirhe). Siksi sildenafilin käyttöä näille potilaille ei suositella.

Verisuonia laajentava vaikutus

Lääkärin on sildenafiliä 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, epästabili 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 yhdyntän 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 sildenafiliilin käytössä, jos potilaan siitin on anatomisesti epämuodostunut (esim. siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos hänellä on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (esim. sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafiliilin 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 siittimen kudosaaurio ja pysyvä potenssin menetys (katso kohta 4.8).

Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia

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

Näköaistiin liittyvät tapahtumat

Sildenafiliilin 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 sildenafiliilin 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 sildenafiliilin annossa potilaalle, joka saa alfasalpaajahoitoa, koska samanaikainen anto voi johtaa oireiseen hypotensioon herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.5). Posturaalisen hypotension kehittymisriskin minimoimiseksi alfasalpaajaa saavan potilaan tulee olla hemodynaamisesti vakaa ennen sildenafiliilihoitoa aloittamista. Lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet posturaalisen hypotension oireiden varalta.

Verenvuotohäiriöt

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

K-vitamiinin antagonistit

Samanaikaisen sildenafiliilihoitoa 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 sildenafiliilin 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 sildenafiliilin annon aikana, on tutkittava, liittyykö tilaan veno-okklusiivinen sairaus.

Sildenafiliilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

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

Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien kanssa

Sildenafiliilin ja muiden PDE5:n estäjien (mukaan lukien sildenafiliili erektiohäiriöön) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla, eikä tällaista yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Apuainetiedot

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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. Annostussuosituksia, 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 sildenafilii annetaan samanaikaisesti CYP3A4-substraattien tai CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmän kanssa. Vain näillä tekijöillä oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus sildenafiliinin farmakokineetiikkaan 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 lääketyhteisvaikutustutkimuksissa CYP3A4:n estäjien kanssa (lukuun ottamatta voimakkaimpia CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri).

CYP3A4:ää indusoivilla lääkeaineilla näyttää olevan huomattava vaikutus sildenafiliinin farmakokineetiikkaan 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] lisättynä). 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 sildenafiliin 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 sildenafiliilipitoisuus oli yhä noin 200 ng/ml; vastaava arvo pelkkää sildenafiliia annettaessa oli noin 5 ng/ml. Tämä tulos on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella sildenafiliia ei saa antaa yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

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

Kun sildenafiliia annettiin 100 mg kerta-annoksena erytromysiiniin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) kanssa vakaassa tilassa (500 mg x 2/vrk viiden päivän ajan), systeeminen sildenafiliialtistus (AUC) suureni 182 %. Annostussuositukset, 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 sildenafiliinin 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 sildenafiliilipitoisuutta 56 %, kun sitä annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille yhdessä sildenafiliinin (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 klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin vaikutus on odotettavasti ritonaviirin ja CYP3A4:n estäjien kuten sakinaviirin tai erytromysiinin 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 sildenafiliialtistusta entisestään verrattuna pelkkien CYP3A4-substraattien antoon.

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

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

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

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

Sildenafiliinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset

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

Sildenafiliinin ja epäspesifisten fosfodiesterasiesestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset

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

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

Sildenafiliin (100 mg kerta-annos) ja asenokumarolin välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia. Sildenafili (50 mg) ei potensoinut asetyyliäliisyylihapon (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 sildenafiliä (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 sildenafiliin kanssa (sildenafili 80 mg x 3/vrk) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa annettiin potilaille, joiden hyvälaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) että sildenafiliä (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 sildenafiliä, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyörrytystä, mutta ei pyörtymisiä. Samanaikainen sildenafiliin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.4).

100 mg sildenafiliä kerta-annoksena ei vaikuttanut HIV-proteasiinestäjä sakinaviiriin (CYP3A4:n substraatti/estäjä) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Sildenafili vaikuttaa tunnetusti typpioksidin/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 tutkimus 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.

Sildenafilikerta-annoksen lisäämiseen sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoidon vakaassa tilassa liittyi verenpainetauti sairastavilla potilailla merkittävästi suurempaa verenpaineen alenemista

verrattuna pelkästään sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän käyttöön. Sen vuoksi sildenafiliilihoidon aloittamisessa potilaille, jotka saavat sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoitoa, pitää olla varovainen.

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa sildenafiliilin 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 Granpidamia saa käyttää raskaana oleville naisille vain ehdottoman välttämättömissä tapauksissa.

Imetys

Imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tiedot yhdestä imettävästä naisesta osoittavat, että sildenafiliili ja sen aktiivinen metaboliitti N-desmetyylisildenafiliili erittyvät hyvin pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Imetetyille vauvoille aiheutuneista haittavaikutuksista ei ole kliinisiä tietoja saatavissa, mutta imetyksessä niellyistä määristä ei oletettavasti aiheudu haittavaikutuksia. Lääkettä määräävien lääkäreiden on arvioitava tarkoin äidin kliininen sildenafiliilihoidon tarve ja imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sildenafiliililla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Pulmonaalihypertension hoitoa koskeneessa lumekontrolloidussa sildenafiliilin päätutkimuksessa yhteensä 207 potilasta satunnaistettiin saamaan sildenafiliilihoitoa 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 % sildenafiliilia 20 mg x 3/vrk saanutta, 3,0 % sildenafiliilia 40 mg x 3/vrk saanutta ja 8,5 % sildenafiliilia 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 sildenafiliilia 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Sildenafiliilia on käytetty lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoitoon lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin sildenafiliilia (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 sildenafiliili-/epoprostenoliryhmässä yhteensä 5,2 % verrattuna 10,7 %:iin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä. Uusina haittavaikutuksina ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämärtymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista, joita esiintyi enemmän sildenafiliili-/epoprostenoliryhmässä. Tunnetuista haittavaikutuksista seuraavia todettiin useammin sildenafiliili-/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 sildenafiliilia 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Mainituissa kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai keskivaikeita. Lumelääkkeeseen verrattuna sildenafiliilillä yleisimmin (vähintään 10 %) ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), dyspepsia, ripuli ja kipu raajoissa.

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin erisuuruisten sildenafiliiliannosten vaikutuksia, sildenafiliiliannosten 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa (suositeltu annos) ja sildenafiliiliannosten 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa (4 kertaa suositeltu annos) turvallisuustiedot olivat yhdenmukaiset aiemmissa aikuisilla tehdyissä pulmonaalihypertensiotutkimuksissa varmistetun sildenafiliilin turvallisuusprofiilin kanssa.

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni > 1 %:lla sildenafiliilillä hoidetuista potilaista ja useammin sildenafiliilillä kuin lumelääkkeellä (ero > 1 %) pulmonaalihypertensiota koskeneessa päätutkimuksessa ja molemmissa lumekontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa (yhdistetyt sildenafiliilitulokset), joissa annostus oli 20 mg, 40 mg tai 80 mg x 3/vrk. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan: 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 yleisyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

Taulukko 1. Sildenafilin haittavaikutukset aikuisilla lumekontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen

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	päänsärky
Yleiset	migreeni, vapina, tuntoharhat, poltteleva tunne, hypestesia
Silmät	
Yleiset	verkkokalvon verenvuoto, näön heikkeneminen, näkökyvyn hämartyminen, valonarkuus, värinäön

	häiriö, näköaistimusten sävyttyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verekkyyys
Melko harvinaiset	näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä
Tuntematon	<i>non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)*, verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen*, näkökenttäpuutokset*</i>
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleiset	kiertohuimaus
Tuntematon	<i>äkillinen kuulonvaja</i>

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

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

Pediatriset 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), keskisuurta (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 pediatrisen 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 %), rinorea (3,4 %) ja keuhkokuume, riniitti (molempia 2,9 %).

Niistä 234 pediatrisesta potilaasta, joita hoidettiin lyhytaikaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, 220 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittavat, jotka saivat aktiivihoitoa 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 sildenafilillä 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 sildenafilillä 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 ≥ 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 lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 siirtimen paisuvaiskudoksen lisäksi keuhkoverisuonissa. Sildenafili lisää siis cGMP:tä keuhkoverisuonten sileälihassoluissa, mikä johtaa sileälihaksen relaksaatioon. Pulmonaalihypertensiassa 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 fosfodiesteraseihin. 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 fosfodiesterasi-isoformi ja osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn.

Sildenafili 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 %. Sildenafili ei vaikuttanut sydämen minuuttitilavuuteen eikä heikentänyt verenvirtausta ahtautuneissa 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 fototransduktiokaskadiini osallistuvaan PDE6:een. Sildenafili 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 sildenafiliannosryhmissä 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 sildenafiliannoksella, -3,0 mmHg ($p = 0,01$) 40 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella ja -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) 80 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella. Lumelääkkeen suhteen korjattuna hoitovaikutus keuhkoverenkierron vastuksen kohdalla oli -178 dyn*s/cm⁵ ($p = 0,0051$) 20 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella, -195 dyn*s/cm⁵ ($p = 0,0017$) 40 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella ja -320 dyn*s/cm⁵ ($p < 0,0001$) 80 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella. Viikolla 12 keuhkoverenkierron vastuksen prosentuaalinen pienenemä sildenafiliannoksella 20 mg x 3/vrk (11,2 %), sildenafiliannoksella 40 mg x 3/vrk (12,9 %) ja sildenafiliannoksella 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 % sildenafiliannoksella 20 mg x 3/vrk, 36 % sildenafiliannoksella 40 mg x 3/vrk ja 42 % sildenafiliannoksella 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 pulmonaalihypertensiopotilaalle, 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 sildenafiliin 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 sildenafiliin 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 sildenafiliin 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 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 % 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 sildenafiliin (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 hättätapahtumat olivat yleensä samankaltaisia kahdessa hoitoryhmässä (sildenafilii + bosentaani vs. pelkkä bosentaani). Hättätapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafilii-monoterapian yleisesti tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vaikutukset pulmonaalihypertensiota sairastavien aikuisten kuolleisuuteen

Erisuuruisten sildenafiliannosten vaikutuksia pulmonaalihypertensiota sairastavien aikuisten kuolleisuuteen selvitettiin tutkimuksessa sen jälkeen, kun pediatriisilla potilailla, jotka käyttivät painon perusteella suurta sildenafiliannosta kolme kertaa vuorokaudessa, oli havaittu suurempi kuolleisuuden riski kuin pediatriisia potilaita koskeneen kliinisen tutkimuksen pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa pienempää annosta käyttäneillä (ks. jäljempänä Pediatriiset potilaat – Pulmonaalihypertensio – Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot).

Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä tehty tutkimus, jossa oli mukana 385 pulmonaalihypertensiota sairastavaa aikuista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 johonkin kolmesta annosryhmästä (5 mg kolme kertaa vuorokaudessa [4 kertaa suositeltua annosta pienempi], 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa [suositeltu annos] ja 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa (4 kertaa suositeltu annos)). Kaiken kaikkiaan valtaosa tutkittavista ei ollut aiemmin saanut pulmonaalihypertensioon hoitoa (83,4 %). Useimmilla tutkittavilla pulmonaalihypertension etiologia oli idiopaattinen (71,7 %). Yleisin WHO:n toimintakykyluokka oli luokka III (57,7 %:lla tutkittavista). Kaikki kolme hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa pulmonaalihypertension hoidon ositehistorian lähtötilanteen demografisten tietojen sekä pulmonaalihypertension etiologian suhteen sekä WHO:n toimintakykyluokkien suhteen.

Kuolleisuusluku oli 5 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 26,4 % (n = 34), 20 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 19,5 % (n = 25) ja 80 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 14,8 % (n = 19).

Pediatriiset potilaat

Pulmonaalihypertensio

Yhteensä 234 iältään 1–17-vuotiasta potilaista osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikeskustutkimukseen tehtyyn, lumelääkekontrolloituun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun annosmääritystutkimukseen. 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 sildenafilia = 2, keskisuuri annos = 17, suuri annos = 28, lumelääke = 16) ja 171 (73 %) oli 7-vuotiaita tai sitä vanhempia (pieni annos sildenafilia = 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 sildenafiliilihoidon 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 sildenafiliiliryhmästä: pieni (10 mg), keskiuuri (10–40 mg) tai suuri annos (20–80 mg) sildenafiliilia 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 sildenafiliilihoitoryhmässä (47,7 %) ja lumelääkeryhmässä (41,7 %).

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistettyjen hoitoryhmien maksimaalisen VO₂-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 $\geq$ 7-vuotiaita ja kehitystasoltaan sellaisia, että he kykenivät suorittamaan kokeen. Alle 7-vuotiaiden lasten (sildenafiliin yhdistetty annos = 47, lumelääke = 16) osalta voitiin arvioida vain tutkimuksen toissijaiset päätemuuttujat. Keskimääräiset lähtötilanteen maksimihapenottokykyarvot (VO₂) olivat verrannolliset kaikissa sildenafiliiliryhmissä (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 sildenafiliiliannoksen 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
Keskiuuri 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). Keskiuurta sildenafiliiliannosta saaneiden ryhmässä todettiin PVRI:n pienentyneen 18 % (95 % CI: 2–32 %) ja suurta sildenafiliiliannosta saaneiden ryhmässä 27 % (95 % CI: 14–39 %) lumelääkkeeseen verrattuna, mutta pientä annosta saaneiden ryhmässä ei todettu merkittävää eroa lumelääkkeeseen verrattuna (ero 2 %). Keskiuurta sildenafiliiliannosta saaneiden ryhmässä osoitettiin mPAP:n muuttuneen lähtötilanteesta lumelääkkeeseen verrattuna -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) ja suurta sildenafiliiliannosta 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 sildenafiliiliryhmissä havaittiin lumelääkkeeseen nähden paranemista sydämen minuuttivirtausindeksissä: muutos pientä annosta saaneilla oli 10 %, keskiuurta 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), keski suurta 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 pediatriasta 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 keski suuren tai suuren annoksen ryhmään (1:1), kun taas > 20 kg painavat tutkittavat siirtyivät pienen, keski suuren tai suuren annoksen ryhmään (1:1:1). Kaikista 229:stä sildenafilia saaneesta tutkittavasta 55 oli pienen annoksen, 74 keski suuren ja 100 suuren annoksen ryhmässä. Lyhyt- ja pitkäaikainen tutkimus yhteenlaskien hoidon kokonaiskesto yksilön kohdalla kaksoissokkouttamisen alusta lähtien oli 3–3129 päivää. Sildenafilihoitoryhmässä sildenafilihoitoon 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 % keski suurta annosta ja 85 % suurta annosta saaneiden ryhmässä. Lähtötilanteessa ≤ 20 kg painoisten potilaiden osalta elossaoloarvio oli 94 % keski suurta 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 sildenafiliannosten yhteydessä. Nämä 37 kuolemantapausta jakaantuivat seuraavasti: kuolemantapausten määrä (%) oli 5/55 (9,1 %) pienen sildenafiliannoksen 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 pediatrialle potilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksimaalinen VO₂ 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 VO₂-arvon heikentyneen lainkaan sildenafilihoitoon 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.

Vastasyntyneen pulmonaalihypertensio

Satunnaistettu, tuplasokkoutettu, kahden hoitoryhmän lumelääkekontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus tehtiin 59 vastasyntyneellä, joilla oli joko vastasyntyneen pulmonaalihypertensio (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn) tai hypoksinen hengitysvajaus (HRF, hypoxic respiratory failure) ja PPHN:n riski sekä oksigenaatioindeksi (OI) > 15 ja < 60 . Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida inhaloitavan typpioksidin (iNO) kanssa annostellun suonensisäisen (IV) sildenafilin tehoa ja turvallisuutta verrattuna pelkkään iNO:hon.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat hoidon epäonnistuminen, joka määriteltiin tutkimuksessa PPHN:n lisähoidon tarpeena, veren kehonulkoisen hapettamishoidon tarpeena tai kuolemana tutkimuksen aikana, ja iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut. Ero hoidon epäonnistumisessa kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (27,6 % iNO + IV sildenafili -ryhmällä ja 20,0 % iNO + lumelääke -ryhmällä). Potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut, keskimääräinen iNO-hoitoon

käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen oli sama, noin 4,1 päivää, molemmilla hoitoryhmillä.

Hoidosta johtuvia haattatapahtumia ja vakavia haattatapahtumia raportoitiin 22:lla (75,9 %) ja 7:llä (24,1 %) iNO + IV sildenafiliili -hoitoryhmän potilaalla sekä 19:llä (63,3 %) ja 2:lla (6,7 %) iNO + lumelääke -ryhmän potilaalla. Yleisimmin raportoidut hoidosta johtuvat haattatapahtumat olivat hypotensio (8 [27,6 %] potilaalla), hypokalemia (7 [24,1 %] potilaalla), anemia ja lääkehoidon vieroitusoireyhtymä (molempia 4 [13,3 %] potilaalla) ja bradykardia (3 [10,3 %] potilaalla) iNO + IV sildenafiliili -hoitoryhmässä sekä ilmarinta (4 [13,3 %] potilaalla), anemia, turvotus, hyperbilirubinemia, kohonnut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus ja hypotensio (kutakin 3 [10,0 %] potilaalla) iNO + lumelääke -hoitoryhmässä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ruoka hidastaa sildenafiliilin 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

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

Biotransformaatio

Sildenafiliili metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomaalisten CYP3A4- (pääreitti) ja CYP2C9- (sivureitti) isoentsyymien välityksellä. Sildenafiliilin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafiliilin N-demetylaation tuloksena. N-desmetyylimetaboliitilla on samankaltainen fosfodiesteraselektiivisyyden profiili kuin sildenafiliilillä, 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 % sildenafiliilipitoisuuksista (eli 36 % sildenafiliilin farmakologisista vaikutuksista on metaboliitin ansiota). Tämän vaikutusta tehoon ei tiedetä.

Eliminaatio

Sildenafiliilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h ja tästä seuraava terminaalinen puoliintumisaika 3–5 h. Sekä suun kautta että laskimonsisäisesti annettu sildenafiliili erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 80 % suun kautta annetusta annoksesta) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (noin 13 % suun kautta annetusta annoksesta).

Farmakokinetiikka erityispopulasryhmissä

Vanhukset

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

Munuaisten vajaatoiminta

50 mg:n kerta-annos sildenafiliinia suun kautta ei muuttanut sildenafiliinin 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 l/min), minkä seurauksena AUC-arvo suureni 100 % ja $C_{\max}$ -arvo 88 % verrattuna iän suhteen kaltaistettuihin vapaaehtoisiin 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 munuaiset toimivat 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 vapaaehtoisiin 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. Sildenafiliinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Populaatiofarmakokinetiikka

Vakaan tilan sildenafiliipitoisuus 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 vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin. Molemmat löydökset viittaavat pienempään sildenafiliipuhdistumaan ja/tai suurempaan oraaliseen biologiseen hyötyosuuteen potilailla, joilla on pulmonaalihypertensio verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista sildenafiliinia saaneista potilaista tehdyn farmakokineettisen profiilin analyysin perusteella kehonpainon osoitettiin ennustavan lasten lääkealtistusta hyvin. Sildenafiliinin plasmapitoisuuksien puoliintumisajan arvioitiin olevan 4,2–4,4 tuntia 10–70 kg painoisilla potilailla eikä kliinisesti merkityksellisiä eroja näyttänyt olevan. Sildenafiliinin 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. Sildenafiliinin 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 sildenafiliannoksella 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-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafiliinin 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
Kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi 2910 (E464)
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi 2910 (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Laktoosimonohydraatti
Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

90 tabletin PVC/Al-läpipainopakkaukset, joissa 90 ja 300 tablettia.

Yksittäispakatut PVC/Al-läpipainopakkaukset, joissa 15 x 1, 90 x 1 ja 300 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 marraskuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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)

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Espanja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Granpidam 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
sildenafilii

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

tabletti

90 tablettia

300 tablettia

15 x 1 tabletti

90 x 1 tabletti

300 x 1 tabletti

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**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1137/001
EU/1/16/1137/002
EU/1/16/1137/003
EU/1/16/1137/004
EU/1/16/1137/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Granpidam 20 mg

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

Granpidam 20 mg tabletit
sildenafil

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

A. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Granpidam 20 mg kalvopäällysteiset tabletit sildenafil

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Granpidam on ja mihin sitä käytetään

Granpidam sisältää vaikuttavana aineena sildenafiliä, joka kuuluu lääkeaineryhmään, jonka nimi on fosfodiesteriäsi tyypin 5 (PDE5) estäjät.

Granpidam alentaa keuhkoverenpainetta laajentamalla keuhkojen verisuonia.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Granpidamta

Älä käytä Granpidamia

- 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. Granpidam 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 äskettäin 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 Granpidamia, 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 silmänsairaus (*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, **lopetta Granpidamin 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, **lopetta Granpidamin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriisi** (katso myös kohta 4).

Erityisesti huomattavaa munuais- tai maksapotilaiden suhteen

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

Lapset

Granpidamia ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Granpidam

Kerro lääkärille 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 Älä käytä Granpidamia)
- kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät riosiguaattia
- hoitoa keuhkoverenpainetautiin (esim. bosentaania, iloprostia)
- mäkikuismaa (rohdosvalmiste) sisältäviä lääkkeitä, rifampisiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon), karbamatsepiinia, fenytoiinia tai fenobarbitaalia (joita käytetään mm. epilepsian hoitoon)
- verenohennuslääkkeitä (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).
- sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmää sisältäviä lääkkeitä, joita käytetään sydämen vajaatoiminnan hoitoon.

Granpidam ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Granpidam-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. Granpidamia saa käyttää raskausaikana vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

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

Granpidamia kulkeutuu hyvin pieninä pitoisuuksina rintamaitoon eikä oletettavasti vahingoita vauvaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Granpidam sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriisi, ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

Granpidam sisältää natriumia

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

3. Miten Granpidamia 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 20 mg 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 Granpidamia 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 Granpidamia voi lisätä tunnettujen haittavaikutusten riskiä.

Jos unohdat ottaa Granpidamia

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

Jos lopetat Granpidam-hoidon

Granpidam-hoidon äkillinen lopettaminen voi pahentaa oireitasi. Jatka Granpidamin 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 Granpidamin 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 pitkittyneitä ja toisinaan kivuliaita erektioita sildenafilin 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, polttava 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, pyörtyminen, 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. Granpidamin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Granpidam sisältää

- Vaikuttava aine on sildenafiliili. Yksi tabletti sisältää 20 mg sildenafiliilia (sitraattina).
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, kalsiumvetyfosfaatti, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta ”Granpidam sisältää natrium”, hypromelloosi 2910 (E464), magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste: hypromelloosi 2910 (E464), titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatti, triasetiini.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,6 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”20” ja jonka toisella puolella ei ole merkintää.

Granpidam 20 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 90 tabletin ja 300 tabletin PVC/Al-läpipainopakkauksissa.

Granpidam 20 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan myös yksittäispakatuissa PVC/Al-läpipainopakkauksissa, joissa 15 x 1, 90 x 1 ja 300 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca, 08040 Barcelona,
Espanja

tai

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

tai

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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