

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Teva Pharma 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafilia (sitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 6,5 mm. Tabletin toisella puolella on merkintä ”20” ja toinen puoli on sileä.

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 on oltava perehtynyt pulmonaalihypertension hoitoon. Jos potilaan kliininen tila heikkenee Sildenafil Teva Pharma -hoidosta huolimatta, on harkittava jotakin muuta hoitovaihtoehtoa.

Annostus

Aikuiset

Suositusannos on 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa. Jos potilas unohtaa ottaa Sildenafil Teva Pharma -annoksensa, lääkärin on ohjeistettava 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:n tabletteja ei pidä käyttää,

jos nuoren potilaan annokseksi on määrätty 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. Sildenafilianosta on ehkä muutettava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:ää indusoivia lääkeaineita (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitussannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, mukaan lukien vaikeat tapaukset (kreatiinipuhdistuma < 30 ml/min). Annoksen pienentämistä 20 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa on harkittava perusteellisen hyöty-/riskisuhteen arvioinnin jälkeen ainoastaan, jos hoito ei ole hyvin siedetty.

Maksan vajaatoiminta

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

Sildenafil Teva Pharma -lääkettä ei saa antaa potilaille, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt (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). Sildenafil Teva Pharmedan turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten muiden sairauksien hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon lopettaminen

Toistaiseksi käytössä olevien tutkimustulosten mukaan Sildenafil Teva Pharma -hoidon äkilliseen lopettamiseen ei ole liittynyt pulmonaalihypertension pahenemista rebound-ilmionä. Jotta hoidon lopettamiseen liittyvältä mahdolliselta kliinisen tilan äkilliseltä heikkenemiseltä vältyttäisiin, on harkittava annoksen pienentämistä vähitellen. Hoidon lopettamisjakson aikana potilaan seuranta olisi tehostettava.

Antotapa

Sildenafil Teva Pharma 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 sildenafilin, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

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

Potilaat, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästä 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 erityispopulasryhmissä, 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

Sildenafil Teva Pharman 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 fosfodiesterasien 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, epästabili *angina pectoris*, 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 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. sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan olisi hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudოსvaurio ja pysyvä potenssin menetys (ks. 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 sildenafilia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla, mikä johti tutkimuksen ennenaikaiseen päättämiseen.

Näköäistiin 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 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 sildenafilihoitoa aloittamista. Lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet posturaalisen hypotension oireiden varalta.

Verenvuotohäiriöt

Tutkimukset ihmisen verihutaleilla 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 sildenafilihoitoa 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 (mukaan lukien muut sildenafilia sisältävät valmisteet) yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla, eikä tällaista yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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 voivat puolestaan suurentaa sitä. Annostussuositukset, ks. kohdat 4.2 ja 4.3.

In vivo -tutkimukset

Suun kautta otettavan sildenafiliinin ja laskimoon annettavan eprostenolin 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 (ks. 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 lääkkeitä, sildenafiliinin altistus oli 43 % suurempi CYP3A4-substraatteja saaneilla potilailla ja 66 % suurempi CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmää saaneilla potilailla. Sildenafiliinin altistus oli viisinkertainen annostuksella 80 mg 3 kertaa vuorokaudessa verrattuna altistukseen annostuksella 20 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Tämä pitoisuuden vaihteluväli kattaa sildenafiliinin altistuksen suureneman, joka todettiin erityisissä lääketyhteisvaikutustutkimuksissa CYP3A4:n estäjien kanssa (lukuun ottamatta voimakkaimpia CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri).

CYP3A4:ää indusoivilla lääkkeineillä näyttää olevan huomattava vaikutus sildenafiliinin farmakokinetiikkaan pulmonaalihypertensiotilailta. 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 sildenafiliinitiedoista osoitti sildenafiliinin altistuksen vähentyneen, kun lääkettä annettiin yhdessä bosentaanin kanssa [tiedot olivat peräisin aikuisille pulmonaalihypertensiotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joista yksi oli 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin suun kautta annetun sildenafiliinin (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta stabiiliin bosentaaniannokseen (62,5–125 mg 2 kertaa vuorokaudessa) lisättyinä]. 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 tehokkaita CYP3A4:n induktoreita, kuten karbamatsepiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia, mäkikuismaa ja rifampisiinia.

Kun HIV-proteasainestäjä ritonaviiria (erittäin potentti P450:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg 2 kertaa vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti sildenafilin (100 mg:n kerta-annoksen) kanssa, sildenafilin enimmäispitoisuus (C_{max}) suureni 300 % (4-kertaiseksi) ja plasmassa olevan sildenafilin AUC-arvo suureni 1 000 % (11-kertaiseksi). 24 tunnin kuluttua sildenafilipitoisuus plasmassa oli yhä noin 200 ng/ml, kun vastaava arvo pelkkää sildenafilia annettaessa oli noin 5 ng/ml. Tämä tulos on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella sildenafilia ei saa antaa yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

HIV-proteasainestäjä sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafilin yhteiskäyttö suurensi sildenafilin enimmäispitoisuutta (C_{max}) 140 % ja AUC-arvoa 210 %. Sakinaviirin annostus kokeessa oli 1 200 mg 3 kertaa vuorokaudessa (vakaassa tilassa) ja sildenafilia annettiin 100 mg:n kerta-annoksena. Sildenafilin vaikutus ei vaikuttanut sakinaviirin farmakokineetiikkaan. Annostussuosituksot, ks. kohta 4.2.

Kun sildenafilia annettiin 100 mg:n kerta-annoksena erytromysiiniin (kohtalainen CYP3A4:n estäjä) kanssa vakaassa tilassa (500 mg 2 kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan), systeeminen sildenafilialtistus (AUC) suureni 182 %. Annostussuosituksot, ks. kohta 4.2. Sen sijaan ei saatu näyttöä, että atsitromysiini (500 mg vuorokaudessa kolmen päivän ajan) vaikuttaisi sildenafilin AUC-, C_{max} - tai t_{max} - arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafilin tai sen kiertävän päämetaboliitin puoliintumisaikaan terveillä vapaaehtoisilla miehillä. Annostusta ei tarvitse muuttaa. Simetidiini (800 mg), joka on sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifinen estäjä, suurensi sildenafilipitoisuutta plasmassa 56 %, kun sitä annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille yhdessä sildenafilin (50 mg) kanssa. Annostusta ei tarvitse muuttaa.

Voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja itakonatsolin, 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).

Pulmonaalihypertensiota sairastaneilla potilailla suoritettu populaatiofarmakokineettinen analyysi viittasi siihen, että beetasalpaajien anto yhdessä CYP3A4-substraattien kanssa saattaisi suurentaa sildenafilialtistusta entisestään verrattuna pelkkien CYP3A4-substraattien antoon.

Koska greippimehu on heikosti CYP3A4:n metaboliaa suolen seinämässä estävä tuote, sildenafilin ja greippimehun yhteiskäyttö voi johtaa sildenafilipitoisuuden kohtalaiseen nousuun plasmassa. Annostusta ei tarvitse muuttaa, mutta sildenafilin ja greippimehun yhteiskäyttöä ei suositella.

Kerta-annos antasidia (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) ei vaikuttanut sildenafilin biologiseen hyötyosuuteen.

Suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden (30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreeliä) samanaikainen anto ei vaikuttanut sildenafilin farmakokineetiikkaan.

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

Sildenafilin vaikutukset muihin lääkkeisiin

In vitro -tutkimukset

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

Sildenafilin ja epäspesifisten fosfodiesteriäsiinien estäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset

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

Sildenafililla ei ollut merkittävää vaikutusta atorvastatiinialtistukseen (AUC-arvo suureni 11 %), mikä viittaa siihen, ettei sildenafililla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta CYP3A4:ään.

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

Sildenafilia (50 mg) ei tehostanut asetyyliäsalisylihapon (150 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemää.

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

Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä suoritettua tutkimuksessa vakaassa tilassa annettu sildenafilia (80 mg 3 kertaa vuorokaudessa) suurensi bosentaanin (125 mg 2 kertaa vuorokaudessa) AUC-arvoa 50 %. Populaatiofarmakokineettinen analyysi aikuisilla pulmonaalihypertensiopotilailla suoritettua tutkimuksen tiedoista osoitti, että bosentaanin (peruslääkityksenä 62,5–125 mg 2 kertaa vuorokaudessa) AUC-arvo kasvoi [20 % (95 % CI: 9,8–30,8)], kun se annettiin yhdessä vakaan tilan sildenafilihoidon kanssa (20 mg 3 kertaa vuorokaudessa). Kasvu oli vähäisempää kuin terveillä vapaaehtoisilla havaittu kasvu, kun samaa lääkettä annettiin yhdessä sildenafilin kanssa (80 mg 3 kertaa vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Spesifisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa verenpainetauti-potilaille annettiin sildenafilia (100 mg) yhdessä amlodipiinin kanssa, makuuasennossa mitattu systolinen verenpaine aleni 8 mmHg lisää. Vastaavasti makuuasennossa mitattu diastolinen verenpaine aleni 7 mmHg lisää. Nämä verenpainelukemien lisääntymät 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 keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun potilaille, joiden tila oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla, annettiin samanaikaisesti sildenafilia sekä doksatsosiinia, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyörtymistä, mutta ei pyörtymistä. Samanaikainen sildenafilin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.4).

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

Sildenafilia 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 kliinisistä

vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sildenafil ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyliestradioli 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 sildenafilin raskaana oleviin naisiin kohdistuvista vaikutuksista ei ole tietoa, Sildenafil Teva Pharmedin 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 Sildenafil Teva Pharmedin 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 sildenafili ja sen aktiivinen metaboliitti N-desmetyylisildenafili erittyvät hyvin pieninä pitoisuuksina rintamaitoon. Imetyille vauvoille aiheutuneista haittavaikutuksista ei ole kliinisiä tietoja saatavissa, mutta imetyksessä niellyistä määristä ei oletettavasti aiheudu haittavaikutuksia. Lääkettä määrävien lääkäreiden on arvioitava tarkoin äidin kliininen sildenafilihoidon tarve ja imettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvat haittavaikutukset.

Hedelmällisyys

Tavanomaisissa ei-kliinisissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisen hedelmällisyydelle (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sildenafil Teva Pharmedin -valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska kliinisissä sildenafilitutkimuksissa ilmeni heitehuimausta ja näkökyvyn muutoksia, potilaan tulisi ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä tietää, miten Sildenafil Teva Pharmedin mahdollisesti vaikuttaa häneen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin yhteenveto

Pulmonaalihypertension hoitoa koskeneessa lumekontrolloidussa sildenafilipäätutkimuksessa yhteensä 207 potilasta satunnaistettiin saamaan sildenafilihoitoa annostuksella 20 mg, 40 mg tai 80 mg 3 kertaa vuorokaudessa ja 70 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä. Hoito kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistumisensa keskeytti kaiken kaikkiaan 2,9 % sildenafilia 20 mg 3 kertaa vuorokaudessa saanutta, 3,0 % sildenafilia 40 mg 3 kertaa vuorokaudessa saanutta ja 8,5 % sildenafilia 80 mg 3 kertaa vuorokaudessa saanutta potilasta, kun taas 2,9 % lumelääkettä saaneista keskeytti tutkimuksen. Päätutkimuksessa hoidetuista 277 potilaasta 259 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkimuksessa

tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg 3 kertaa vuorokaudessa-annoksia (nelinkertainen annos verrattuna suositusannokseen, 20 mg 3 kertaa vuorokaudessa), ja 3 vuoden kuluttua 87 % tutkimuslääkettä saaneesta 183 potilaasta sai sildenafiliä annostuksella 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Sildenafiliä on myös annettu lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoidon lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin sildenafiliä (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan 3 kertaa vuorokaudessa) 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, joita esiintyi enemmän sildenafili-/epoprostenoliryhmässä, ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämärtymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista. 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 3 kertaa vuorokaudessa-annoksia, ja 3 vuoden kuluttua 68 % tutkimuslääkettä saaneesta 133 potilaasta sai sildenafiliä 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu ne haittavaikutukset, joita ilmeni > 1 %:lla sildenafilihoitoa saaneista potilaista ja useammin sildenafilillä kuin lumelääkkeellä (ero > 1 %) pulmonaalihypertensiota koskeneessa päätutkimuksessa ja molemmissa lumekontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa, joissa annostus oli 20 mg, 40 mg tai 80 mg 3 kertaa vuorokaudessa. Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on kursivoitu.

MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)	Haittavaikutus
Infektiot Yleiset	selluliitti, influenssa, keuhkoputkentulehdus, 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	verkkokalvon verenvuoto, näön heikkeneminen, näkökyvyn hämärtyminen, valonarkuus, värinäön häiriö, näköaistimusten sävyttyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verekkyytys

Melko harvinaiset Tunteeton	heikentynyt näöntarkkuus, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä <i>non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)*, verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen*, näkökenttäpuutokset*</i>
Kuulo ja tasapainoelin Yleiset Tunteeton	kiertohuimaus <i>äkillinen kuulonvajaus</i>
Verisuonisto Hyvin yleiset Tunteeton	kuumotus ja punoitus <i>hypotensio</i>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleiset	nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleiset Yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt gastritti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudos Yleiset Tunteeton	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu <i>ihottuma</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleiset Yleiset	kipu raajoissa lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinaiset	hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat Melko harvinaiset Tunteeton	siittimen verenvuoto, hematospermia gynekomastia <i>priapismi, voimistunut erektio</i>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat Yleiset	kuume

*Näitä haittatapahtumia/reaktioita on raportoitu potilailla, jotka käyttivät 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 ottaen yhdenmukainen aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa (ks. taulukko edellä). Yleisimmät haittavaikutukset (esiintymistiheys ≥ 1 %), joita esiintyi sildenafiliä saaneilla potilailla (yhdistetyt annokset) > 1 % suuremmalla frekvenssillä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, olivat kuume, ylempien hengitysteiden infektio (molempia 11,5 %), oksentelu (10,9 %), voimistunut erektio (myös spontaani siittimen jäykistyminen miespuolisilla tutkimuspotilailla) (9,0 %), pahoinvointi, keuhkoputkentulehdus (molempia 4,6 %), nielutulehdus (4,0 %), rinorrea (3,4 %) ja keuhkokuume, riniitti (molempia 2,9 %).

Niistä 234 pediatrisesta potilaasta, joita hoidettiin lyhytaikaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, 220 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittavat, jotka saivat aktiivihoidtoa sildenafiliillä, 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 %), keuhkoputkentulehdus (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 %) keski-suuren annoksen ryhmään ja 45/100 (45 %) suuren annoksen ryhmään. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 1 %:lla sildenafilipotilasta (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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

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

Sildenafil on potenti ja selektiivinen syklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP) -spesifisen fosfodiesteriäsi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on entsyymi, jonka tehtävänä on pilkkoa cGMP:tä. Tätä entsyymiä on siirtimen paisuvalskudoksen lisäksi keuhkoverisuonissa. Sildenafil lisää siis cGMP:tä keuhkoverisuonten sileälihassoluissa, mikä aikaansaa sileälihaksen relaksaatioon. Pulmonaalihypertensiossa tämä voi johtaa keuhkoverisuoniston vasodilataatioon ja vähäisemmässä määrin vasodilataatioon yleisessä verenkierrossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimusten mukaan sildenafil on selektiivinen PDE5:n suhteen. Sen vaikutus PDE5:een on potentimpi kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriäsiin. 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 fosfodiesteriäsi-isoformi, joka 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 %:in 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 ahtaautuneissa 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 kontrastiherkkyyteen. 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 liikennevalosimulaatioissa, 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 oli synnynnäisen sydänvian korjausleikkauksesta johtunut pulmonaalihypertensio. Useimpien potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli II (107/277; 39 %) tai III (160/277; 58 %) ja tulokset 6 minuutin kävelytestistä lähtötilanteessa vastaavasti keskimäärin 378 ja 326 metriä. Näitä harvemmillä potilailla WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa oli 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. Prostasyklinin, prostasykliinianalogien, endoteeliiniantagonistien 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 kävelytätisyys 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 osalta 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:n 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 suoritettiin 267 pulmonaalihypertensiopotilaalla, 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 kävelytestin tuloksessa lähtötilanteesta viikolle 16. Testissä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero sildenafiliä 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 sildenafiliä 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 sildenafiliä 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 sildenafiliä, 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. Pulmonaalihypertensiopotilaisiin kuului sekä primaarista

pulmonaalihypertensiota sairastavia että sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavia potilaita. 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 x 3, 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 (sildenafilii + bosentaani vs. pelkkä bosentaani). Haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafiliihoito- ja bosentaanihoito-ryhmien välillä. Haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafiliihoito- ja bosentaanihoito-ryhmien välillä. Haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafiliihoito- ja bosentaanihoito-ryhmien välillä. Haittatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafiliihoito- ja bosentaanihoito-ryhmien välillä.

Pediatriset potilaat

Pulmonaalihypertensio

Yhteensä 234 iältään 1–17-vuotiaasta 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 verenkierrosta 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 endoteeliinireseptoriantagonistien 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 sildenafiliihoito- ja bosentaanihoito-ryhmien 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 sildenafiliihoito-ryhmästä: 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 tukihoidon lähtötilanteessa (antikoagulantit, digoksiini, kalsiumkanavan salpaajat, diureetit ja/tai happi), oli samansuuruinen yhdistetyssä sildenafiliihoito-ryhmässä (47,7 %) ja lumelääkeryhmässä (41,7 %).

Ensisijainen päätemuuttuja oli yhdistettyjen hoitoryhmien maksimaalisen VO₂-arvon lumelääkekorjattu prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16 mitattuna sydän-keuhkorasituskokeella (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 pääteemuuttujat. Keskimääräiset lähtötilanteen maksimihapenottokykyarvot (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 VO_2 :n prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta aktiivihoitoryhmittäin

Hoitoryhmä	Arvioitu ero	95 %:in 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 VO_2 :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 toimintakykylokan 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 pediatriesta 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:n 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 seurantaan. 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 %) keskisuuren 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 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 sildenafilihoitoa aloituksen jälkeen. Vastaavasti 191:llä kaikkiaan 229 tutkittavasta (83 %), jotka olivat saaneet sildenafiliä, 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) sildenafiliä 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 haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia raportoitiin 22:lla (75,9 %) ja 7:llä (24,1 %) iNO + IV sildenafili -hoitoryhmän potilaalla sekä 19:llä (63,3 %) ja 2:lla (6,7 %) iNO + lumelääke -ryhmän potilaalla. Yleisimmin raportoidut hoidosta johtuvat haittatapahtumat 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 sildenafili -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

Sildenafili imeytyy nopeasti. Paastotilassa suun kautta annetun sildenafiliä enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 min). Suun kautta annossa absoluuttinen hyötöosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Kun sildenafiliä 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 sildenafiliipitoisuuksien on todettu suurenevan suhteessa annosta enemmän. Kun pulmonaalihypertensiota sairastaneille annettiin sildenafiliä 80 mg x 3/vrk suun kautta, hyötöosuus oli keskimäärin 43 % (90 %:n luottamusvälillä 27–60 %) suurempi kuin pienemmillä annoksilla.

Ruoka hidastaa sildenafiliä imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (t_{max}) viivästyy keskimäärin 60 minuuttia ja huippupitoisuus (C_{max}) pienenee keskimäärin 29 %. Ruoka ei kuitenkaan ole

vaikuttanut merkittävästi imeytymisasteeseen (AUC-arvo pieni 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 N-desmetyylimetaboliitti, 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 fosfodiesteriaselektiivisyyden profiili kuin sildenafililla, ja sen *in vitro* -voimakkuus PDE5:n suhteen on noin 50 % pienempi kuin kanta-aineella. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia. Kun annostus pulmonaalihypertensiossa on 20 mg x 3/vrk, N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa 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).

Erityispopulaatioryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

50 mg:n kerta-annos sildenafilia suun kautta ei muuttanut sildenafilin 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 samankaltaisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC-arvo (200 %) ja C_{max} -arvo (79 %) suurenevät huomattavasti tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli vaikeasti heikentynyt verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten 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 samankaltaisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC-arvo (154 %) ja C_{max} -arvo (87 %) suurenevät merkittävästi kirroosia sairastaneilla tutkimushenkilöillä verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden maksa toimi normaalisti. Sildenafilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

Populaatiofarmakokinetiikka

Vakaan tilan sildenafilipitoisuus oli tutkitulla annosväliällä 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 sildenafilipuhdistumaan ja/tai suurempaan oraaliseen hyötysuuteen potilailla, joilla on pulmonaalihypertensio verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tehtiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista, sildenafiliä saaneista potilaista tehdyn farmakokineettisen profiilin analyysin perusteella kehonpainon osoitettiin ennustavan lasten lääkealtistusta hyvin. Sildenafilipitoisuuksien puoliintumisaikaan plasmassa 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, lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kun rottaemoja hoidettiin sildenafiliannoksella 60 mg/kg sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen, poikueiden koko pieni, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten ruumiinpaino aleni ja neljän päivän elonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä annostuksella 20 mg x 3/vrk. Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistustasoilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistusta riittävästi, jotta havaituilla vaikutuksilla ei juurikaan olisi merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa

Kalsiumvetyfosfaatti Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVdC-Aläpipainopakkaukset tai annoksittain perforoidut läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 30, 90, 90 x 1 ja 300 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33784

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.7.2020