

# SILDENAFIL TEVA PHARMA

Päivämäärä: 31.1.2016, Versio: 1.1

## RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Pulmonaalihypertensio (PAH, eli keuhkoverenpainetauti) on sairaus, joka johtaa keuhkoverenpaineen nousuun ja joka voi johtaa sydämen oikean puolen vajaatoimintaan sekä varhaiseen kuolemaan. Verenpaine nousee, kun suurin osa keuhkojen pienistä valtimoista kaventuvat (ahtautuvat), mikä puolestaan lisää verenkierron vastusta keuhkosuonissa. Taudin kaikista yleisimmät oireet ovat rasitukseen liittyvä hengenahdistus ja pyörtyminen. Potilailla voi lisäksi esiintyä huimausta, jalkojen tai nilkkojen turvotusta, rintakipua sekä nopeaa sydämen sykettä. Pulmonaalihypertensio on harvinainen sairaus, jonka esiintyvyys on arviolta 10 - 52 tapausta miljoonaa henkeä kohti. Sairauden syy voi olla tuntematon (ns. idiopaattinen, eli sisäsyntyinen) tai geneettinen (perinnöllinen), tai se voi liittyä johonkin toiseen sairauteen, kuten HIV-infektioon. Sairaus on yleisempi naisilla ja iäkkäillä potilailla kuin miehillä ja nuoremmilla henkilöillä. Sairaus todetaan keskimäärin noin 45 vuoden iässä, mutta oireet voivat alkaa minkä ikäisenä tahansa.

#### VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Kliinisistä tutkimuksista ja usean vuoden kliinisen käyttökokemuksen perusteella sildenafili on tehokas lääke sekä aikuisten, lasten että nuorten (1 - 17-vuotiaiden) korkean keuhkoverenpaineen (eli pulmonaalihypertension) hoidossa.

Lääke alentaa keuhkojen verenpainetta laajentamalla keuhkojen verisuonia.

Edellyttäen, että sildenafili käytetään indikaatioiden mukaisesti ja että käytössä huomioidaan valmisteyhteenvedossa annetut vasta-aiheet, varoitukset ja varoimenpiteet, tätä lääkettä voidaan pitää tehokkaana vaihtoehtona sille hyväksytyissä indikaatioissa.

#### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Sildenafiliin käytöstä (pulmonaalihypertensiosta kärsivien) raskaana olevien naisten ja alle 1-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole olemassa asianmukaisia tietoja. 20 mg sildenafilia sisältävien kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei ole tutkittu seuraavien potilasalaryhmien hoidossa: vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat, äskettäin aivohalvauksen tai sydäninfarktin sairastaneet potilaat, sekä potilaat, joiden verenpaine on huomattavan alhainen (verenpaine alle 90/50 mmHg) hoidon aloitushetkellä.

#### VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

##### Tärkeät tunnistetut riskit

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|-------|----------------|--------------|
|-------|----------------|--------------|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>Yhteisvaikutukset nitraatteja ja bosentaania (sekä muita CYP3A4-entsyymiä indusoivia aineita<sup>#</sup>) sisältävien lääkkeiden kanssa</p> <p><sup>#</sup> <i>Lääkkeitä, jotka saattavat lisätä sildenafiliin puhdistumaa</i></p> | <p>Sildenafilii (pulmonaalihypertension hoidossa) voi tehostaa nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta, joten sildenafiliia ei pidä käyttää samanaikaisesti typpioksidin luovuttajien (esim. amyylinitriitin) tai minkä tahansa nitraattivalmisteen kanssa.</p> <p>Sildenafiliin metabolia välittyy pääosin CYP3A4:n (pääasiallinen reitti) ja CYP2C9:n (vähäisempi reitti) kautta. Näin ollen kyseisiä isoentsyymejä indusoivat aineet voivat lisätä sildenafiliin puhdistumaa. Sildenafiliin annosmuutokset voivat olla tarpeen, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti CYP3A4:ää indusoivien valmisteiden kanssa.</p> <p>Sildenafiliin tehoa potilailla, jotka jo ennestään käyttävät bosentaania (kohtalainen CYP3A4:n indusoija), ei ole täysin varmasti osoitettu. Bosentaanin ja sildenafiliin samanaikaisessa käytössä on todettu sildenafiliialtistuksen pienenemistä ja bosentaanialtistuksen suurenemistä.</p> | <p>Potilaiden on kerrottava lääkäreilleen tai apteekkihenkilökunnalle, jos he käyttävät, ovat äskettäin käyttäneet tai saattavat ottaa nitraatteja sisältäviä lääkkeitä tai typpioksidin luovuttajia (esim. amyylinitriittiä). Potilaat eivät saa käyttää sildenafiliia, jos he käyttävät näitä em. lääkkeitä.</p> <p>Potilaiden on kerrottava lääkäreilleen tai apteekkihenkilökunnalle, jos he käyttävät, ovat äskettäin käyttäneet tai saattavat ottaa seuraavia lääkkeitä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keuhkoverenpainetaudin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, kuten bosentaani, ja/tai</li> <li>- mäkikuismaa (rohdosvalmiste), rifampisiinia (bakteeritulehdusten hoitoon), karbamatsiiniä, fenytoiiniä tai fenobarbitaalia (mm. epilepsian hoitoon) sisältävät valmisteet.</li> </ul> |
| <p>Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia</p>  | <p>Vaso-okklusiivinen kriisi, ts. sirppisolukriisi, on yleinen ja kivulias sirppisoluanemian komplikaatio aikuisilla ja nuorilla. Akuutit ja vaikeat kipukohtaukset (kriisit) ovat pääasiallinen syy näiden potilaiden hakeutumiseen ensiapuun.</p> <p>Sirppisoluanemiasta kärsivän potilaan akuutti kipu johtuu iskeemisestä kudonsvauriosta, joka puolestaan on seurausta sirpinmuotoisten punasolujen aiheuttamista tukkeumista mikrosonistossa akuutin kriisin aikana.</p> <p>Sairaudessa esiintyvä krooninen kipu on seurausta toistuvien kriisien aiheuttamasta luiden, nivelten ja sisäelinten tuhoutumisesta.</p> <p>Sildenafilii (pulmonaalihypertension hoidossa) ei pidä käyttää sellaisten sirppisoluanemiaa sairastavien potilaiden hoidossa, joiden keuhkoverenpainetauti on seurausta sirppisoluanemiasta.</p>  | <p>Potilaiden on kerrottava lääkäreilleen tai apteekkihenkilökunnalle, jos heillä on jokin punasolujen poikkeavuus (sirppisoluanemia).</p>   |
| <p>Suhteellisen kuolleisuuden lisääntyminen pediatriisilla potilailla</p>   | <p>Lapsipotilailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin kuolemantapausten lisääntyminen suositeltua suurempia sildenafiliannoksia (pulmonaalihypertension hoitoon) saaneilla potilailla.</p>  | <p>Lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia. Lääkettä ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille.</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| Nenäverenvuoto/<br>verenvuototapahtumat | Sildenafilfiili (pulmonaalihypertension hoidossa) voi aiheuttaa nenäverenvuotoa ja muita verenvuototapahtumia. Aikuisilla nenäverenvuodot ovat yleisiä (niitä esiintyy enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä). Lapsilla ja nuorilla tämä haittavaikutus on sen sijaan hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä). Aikuisilla silmän takaosan verenvuodot ovat yleisiä ja siirtimen verenvuodot melko harvinaisia (voi esiintyä 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta) haittavaikutuksia. | Jos potilaalla ilmenee nenäverenvuotoa tai muita verenvuototapahtumia, hänen on ilmoitettava näistä lääkärilleen tai apteekkihenkilökunnalle. Potilaiden on myös kerrottava lääkäreilleen tai apteekkihenkilökunnalle, jos heillä on jokin verenvuotohäiriö (kuten hemofilia) tai nenäverenvuotovaivoja jo ennestään. |
|---|--|---|

### Tärkeät mahdolliset riskit

| Riski  | Mitä tiedetään (mukaan lukien syyt sille, miksi pidetään mahdollisena riskinä)   |
|--|--|
| Hypotensio   | Sildenafilfiili (pulmonaalihypertension hoidossa) voi laskea verenpainetta. Potilaiden ei pidä käyttää tätä lääkettä, jos heidän verenpaineensa on kovin alhainen (< 90/50 mmHg).  |
| Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION; näköhermon verensaannin keskeytyminen) | Sildenafilfiilia (pulmonaalihypertension hoitoon) käytävillä potilailla on olemassa silmänsisäisen verenkierron keskeytymisestä johtuvien näkömuutosten riski. Harvinaista non-arteriittista, anteriorista, iskeemistä optikusneuropatiaa on raportoitu sekä spontaaniraportoinnin piirissä että havainnointitutkimuksessa, ja sekä sildenafiliiniin että muiden fosfodiesteriäsi 5:n (PDE5:n) estäjien käytön yhteydessä. Sildenafilfiilia ei pidä käyttää (pulmonaalihypertension hoidossa) sellaisilla potilailla, jotka ovat kokeneet näkökyvyn menettämisen toisesta silmästä non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyikö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei.  |
| Kuulon menetys   | Sildenafilfiilia (pulmonaalihypertension hoitoon) käytävillä potilailla on olemassa riski kuulon menetykseen.  |
| Keuhkoverenvuodot pediatriisilla potilailla virallisten indikaatioiden ulkopuolisen käytön yhteydessä      | Tällä hetkellä ei ole olemassa riittävästi näyttöä pediatriisilla potilailla havaittujen keuhkoverenvuototapahtumien ja sildenafiliinin hyväksytyjen indikaatioiden ulkopuolisen käytön välisen syy-yhteyden osoittamiseen. Mahdollinen vaihtoehtoinen selitys näille keuhkoverenvuototapahtumille voi olla tämän herkän lapsiryhmän taustalla oleva vakava sairaus, muut samanaikaiset sairaudet ja muut samanaikaiset lääkitykset. Tätä lääkettä ei saa antaa alle 1-vuotiaille lapsille.  |
| Lääkeinteraktiot epoprostenolin, iloprostin, muiden PDE5:n estäjien ja alfasalpaajien kanssa               | Tiedot, jotka ovat kertyneet samanaikaisesti epoprostenolia saaneista keuhkoverenpainetautipotilaista, ovat osoittaneet edullisempaa hyöty-/haittaprofiilia verrattuna epoprostenolihoitoon yksinään. Toistaiseksi ei ole olemassa kontrolloitua dataa sildenafiliinin käytöstä iloprostihoitoa saavilla keuhkoverenpainetautipotilailla. Sildenafilfiili kuuluu ns. fosfodiesteriäsi 5:n (PDE5:n) estäjien ryhmään. Sildenafiliinin turvallisuutta ja tehoa yhdessä muiden PDE5:n estäjien kanssa ei ole tutkittu keuhkoverenpainetautipotilailla, eikä samanaikaista käyttöä suositella. Varovaisuuteen on syytä annettaessa sildenafilfiilia alfasalpaajia käyttäville potilaille, sillä näiden kahden lääkkeiden yhdistelmä saattaa aiheuttaa verenpaineen alenemisesta aiheutuvia oireita (kuten huimausta, pyörrytystä). |

### Puuttuvat tiedot

| Riski | Mitä tiedetään |
|-------|----------------|
|-------|----------------|

|   |   |
|---|---|
| Silmiin liittyvä pitkäaikaisturvallisuus  | Kliinisissä tutkimuksissa pitkäaikainen sildenafilihoito enintään 80 mg:n annoksin kolmesti päivässä pulmonaalihypertension hoidossa ei vaikuttanut potilaiden kykyyn erottaa yksityiskohtia (eli näöntarkkuuteen), heidän silmänpaineeseensa (eli silmänsisäiseen paineeseen) tai heidän kykyynsä erottaa eri tummuusasteita toisistaan (eli kontrastiherkkyyteen). Pitkäaikaiseen sildenafiliin käyttöön ei liittynyt minkäänlaista näyttöä silmätoksisuudesta. |
| Turvallisuus raskauden aikana   | Koska sildenafiliä (pulmonaalihypertension hoidossa) ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla, sildenafiliin vaikutuksista raskaana olevilla naisilla tai heidän vastasyntyneillä lapsillaan on hyvin vähän tietoa. Mitään viitteitä haitallisista vaikutuksista ei ole todettu eläinkokeissa.  |
| Turvallisuus munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla                                  | Koska sildenafiliin käyttöä (pulmonaalihypertension hoidossa) ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, on olemassa hyvin vähän tietoa siitä, miten sildenafili (pulmonaalihypertension hoidossa) vaikuttaa munuaisvaivoista kärsiviin potilaisiin.  |
| Turvallisuus potilailla, joilla on jokin kardiovaskulaarinen sairaus (sydän- ja verisuonitauti) | Isojen sildenafiliannosten pitkäaikaiseen käyttöön ei ole liittynyt uusien, vaikeiden kardiovaskulaaristen haittavaikutusten kehittymistä.  |
| Pitkäaikaiskuolleisuus  | Kolmen vuoden sildenafilihoidolla todetut eloonjäämisluvut vastasivat muilla lääkkeillä, kuten bosentaanilla ja eproprostenolilla, todettuja lukuja.  |

#### **VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi**

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

#### **VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Ei oleellinen.

#### **VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen myyntiluvan myöntämistä edeltävien versioiden osalta.