

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revatio 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg sildenafil (som citrat).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller även 0,7 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter märkta ”PFIZER” på ena sidan och ”RVT 20” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

För att förbättra kapaciteten vid ansträngning hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension i WHO's funktionsklass II och III. Effekt har visats vid primär pulmonell hypertension och pulmonell hypertension associerad med bindvävssjukdom.

Pediatrik population

Behandling av barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med pulmonell arteriell hypertension. Effekt mätt som förbättrad kapacitet vid ansträngning eller förbättrad pulmonell hemodynamik har visats vid primär pulmonell hypertension och pulmonell hypertension relaterad till medfödd hjärtsjukdom (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör endast initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell arteriell hypertension. I händelse av klinisk försämring trots behandling med Revatio bör alternativa behandlingar övervägas.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 20 mg tre gånger dagligen. Läkare ska råda sina patienter som glömmer att ta Revatio att ta en dos så snart som möjligt och sedan fortsätta med normal dosering. Patienter ska inte ta dubbel dos för att kompensera för den missade dosen.

Pediatrik population (1 år till 17 år)

För barn i åldrarna 1 år till 17 år är den rekommenderade dosen för patienter som väger ≤ 20 kg 10 mg tre gånger om dagen och för patienter som väger > 20 kg 20 mg tre gånger om dagen. Högre doser än de rekommenderade bör inte användas hos barn med pulmonell arteriell hypertension (se även avsnitt 4.4 och 5.1). 20 mg tabletter ska inte användas till yngre patienter i de fall 10 mg tre gånger dagligen ska administreras. Andra beredningsformer är tillgängliga för administrering till patienter som väger < 20 kg samt till yngre patienter som inte kan svälja tabletter.

Patienter med annan medicinering

I allmänhet bör dosjusteringar endast administreras efter noggrann nytta/risk-utvärdering. En sänkning av dosen till 20 mg två gånger dagligen bör övervägas när sildenafil ges till patienter som samtidigt får CYP3A4-hämmare såsom erytromycin eller saquinavir. Dosreduktion till 20 mg en gång dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med mer potenta CYP3A4-hämmare som klaritromycin, telitromycin och nefazodon. För användning av sildenafil tillsammans med de mest potenta CYP3A4-hämmarna, se avsnitt 4.3. Dosjusteringar för sildenafil kan behövas vid samtidig administrering med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Klinisk effekt mätt vid 6 minuters gång kan vara mindre hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min). En dosreduktion till 20 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Nedsatt leverfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). En dosreduktion till 20 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Revatio är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population (barn under 1 år och nyfödda)

Utöver de godkända indikationerna ska sildenafil inte användas hos nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd eftersom riskerna överväger nyttan (se avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av Revatio vid andra tillstånd hos barn yngre än 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Avbrytande av behandling

Begränsade data antyder att ett plötsligt avbrytande av behandling med Revatio inte är associerat med reboundeffekt ledande till försämring av den pulmonella arteriella hypertensionen. För att undvika möjligheten att plötslig klinisk försämring inträffar under utsättande, bör dock en gradvis dosreducering övervägas. Ökad övervakning rekommenderas under utsättningsperioden.

Administreringssätt

Revatio är avsedd för oral behandling. Tabletterna ska tas med ca 6 till 8 timmars mellanrum, med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med kväveoxid-donatorer (t ex amylnitrat) eller nitrater i någon form på grund av den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive sildenafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Kombination med de mest potenta CYP3A4-hämmarna (t ex ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5 hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Säkerheten för sildenafil har inte studerats i följande sub-grupper av patienter och dess användning är därför kontraindicerad:

Svårt nedsatt leverfunktion,

Nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt,

Svår hypotension (blodtryck <90/50 mmHg) vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Revatio har inte fastställts hos patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (funktionsklass IV). Om den kliniska situationen förvärras bör behandlingar som är rekommenderade vid svårare sjukdomsgrad (t ex epoprostenol) övervägas (se avsnitt 4.2). Nytt/risk-balansen för sildenafil har inte fastställts hos patienter som bedöms som WHO klass I av pulmonell arteriell hypertension.

Studier med sildenafil har genomförts för relaterade former av pulmonell hypertension såsom primär (ideopatisk) pulmonell arteriell hypertension, eller pulmonell arteriell hypertension associerad med bindvävssjukdom eller medfött hjärtfel (se avsnitt 5.1). Användningen av sildenafil vid andra former av PAH rekommenderas inte.

I en långtidssuppföljningsstudie med pediatrika patienter observerades ett ökat antal dödsfall hos patienter som fått högre doser än de rekommenderade. På grund av detta bör högre doser än de rekommenderade inte användas hos pediatrika patienter med PAH (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Retinitis pigmentosa

Säkerheten för sildenafil har inte studerats hos patienter med känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom *retinitis pigmentosa* (en minoritet av dessa patienter har en genetiskt betingad rubbning av näthinns fosfodiesteraser) och dess användning är därför inte rekommenderad.

Vasodilaterande effekter

Vid förskrivning av sildenafil ska läkaren noggrant överväga om patienter med vissa bakomliggande tillstånd kan påverkas negativt av sildenafiles milda till måttliga vasodilaterande effekter, t ex patienter med hypotension, patienter med vätskebrist, påtagligt avflödeshinder i vänster kammare eller autonom dysfunktion (se avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära riskfaktorer

Vid uppföljning efter godkännandet av sildenafil vid manlig erektil dysfunktion har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats, vilka haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytmi, cerebrovaskulär blödning, övergående ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Många fall rapporterades ha inträffat under eller kort tid efter sexuell aktivitet och några rapporterades ha inträffat kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

Sildenafil ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sickle-cell anemi, multipelt myelom eller leukemi).

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid erektion som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas (se avsnitt 4.8).

Vaso-ocklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

Sildenafil bör inte användas till patienter med pulmonell hypertention sekundärt till sickle-cell anemi. I en klinisk studie rapporterades händelser av vaso-ocklusiva kriser med sjukhusvistelse oftare hos patienter som fick Revatio än hos placebo, vilket ledde till att studien avslutades i förtid.

Synstörningar

Fall av synstörningar har rapporterats spontant i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5 hämmare. Fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati, ett ovanligt tillstånd, har rapporterats spontant samt i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8).

Vid händelse av plötslig synstörning ska behandlingen med Revatio avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.3).

Alfa-receptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare, eftersom samtidig behandling kan leda till symptomgivande blodtryckssänkning hos känsliga patienter (se avsnitt 4.5). För att minimera risken för att utveckla postural hypotension bör patienterna vara hemodynamiskt stabila med alfa-receptorblockerare före sildenafilbehandling påbörjas. Läkaren bör informera patienterna om vad de ska göra om symptom på postural hypotension uppstår.

Blödningsrubbningar

Studier med humana trombocyter tyder på att sildenafil potentierar den antiaggregerande effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av sildenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Sildenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann utvärdering av risk/nytta.

Vitamin K-antagonister

Hos patienter med arteriell hypertention kan det finnas en ökad risk för blödning vid insättande av sildenafil till dem som redan använder Vitamin K-antagonister, särskilt hos patienter med pulmonell arteriell hypertention orsakad av bindvävssjukdom.

Veno-ocklusiv sjukdom

Det finns inga tillgängliga data där sildenafil givits till patienter med pulmonell arteriell hypertention associerad med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Fall av livshotande lungödem har dock rapporterats med vasodilatatorer (huvudsakligen prostacyclin) vid användning hos dessa patienter. Skulle tecken på lungödem uppträda när sildenafil tas av patienter med pulmonell hypertention, bör följaktligen risken för associerad veno-ocklusiv sjukdom tas i beaktande.

Galaktosintolerans

Laktosmonohydrat finns i tablettens filmdragering. Patienter med sällsynt ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Användning av sildenafil tillsammans med bosentan

Sildenafils effekt har inte entydigt visats för patienter som sedan tidigare behandlas med bosentan (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5-hämmare, inklusive Viagra, har inte studerats hos patienter med PAH och sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro studier

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (i mindre omfattning). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzym kan öka clearance för sildenafil. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2 och 4.3.

In vivo studier

Samtidig administrering av oral sildenafil och intravenös epoprostenol har utvärderats (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Effekt och säkerhet för sildenafil administrerat samtidigt med annan behandling av pulmonell arteriell hypertension (t ex ambrisentan, iloprost) har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Försiktighet rekommenderas därför i fall av samtidig behandling.

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5 hämmare har inte studerats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.4).

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar vid pulmonell arteriell hypertension tyder på en minskning av clearance för sildenafil och/eller en ökning av den orala biotillgängligheten vid samtidig administrering av CYP3A4-substrat och kombinationen av CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare. Dessa var de enda faktorerna med en statistiskt signifikant påverkan på sildenafiles farmakokinetik hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Exponering för sildenafil hos patienter som fick CYP3A4-substrat eller CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare var 43 % respektive 66 % högre, jämfört med patienter som inte tog någon medicin i denna läkemedelsgrupp. Exponeringen av sildenafil var femfaldigt högre vid en dos på 80 mg tre gånger dagligen jämfört med exponeringen vid en dos på 20 mg tre gånger dagligen. Denna skillnad i koncentration täcker den ökning av sildenafilexponering som observerats i specifikt designade interaktionsstudier med CYP3A4 -hämmare (förutom med de mest potenta CYP3A4-hämmarna t ex ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-inducerare verkade ha en betydande inverkan på sildenafiles farmakokinetik hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Detta bekräftades i *in vivo* interaktionsstudien med CYP3A4-induceraren bosentan.

Samtidig behandling av bosentan (som är en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19) 125 mg två gånger dagligen med sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) vid åtföljande behandling under 6 dagar hos friska frivilliga, resulterade i en 63 % -ig minskning av sildenafil AUC. En populationsfarmakokinetisk analys av data för sildenafil från vuxna patienter med PAH i kliniska prövningar, bland annat en 12 veckor lång studie som utvärderade säkerheten och effekten av 20 mg sildenafil som gavs oralt tre gånger dagligen i tillägg till en stabil dos bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen), indikerade en minskning av sildenafilexponeringen vid samtidig administrering med bosentan, vilket liknar observationer som gjorts bland friska frivilliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Effekten av sildenafil bör kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar potenta CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört och rifampicin.

HIV proteashämmaren ritonavir är en mycket potent hämmare av P450. Samtidig administrering av ritonavir vid steady state (500 mg två gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en fyrfaldig ökning av C_{max} (300 %) och en elvafaldig ökning av plasma AUC (1000 %). Efter 24 timmar var plasmanivåerna av sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med ca 5 ng/ml när sildenafil administrerats ensamt. Dessa data överensstämmer med ritonavirs påtagliga effekter på ett flertal P450 substrat. Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är samtidig

administrering av sildenafil med ritonavir kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).

Saquinavir är en HIV proteashämmare som hämmar CYP3A4. Samtidig administrering av saquinavir vid steady state (1200 mg, tre gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av både C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil hade ingen effekt på saquinavirs farmakokinetik. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2.

När en engångsdos på 100 mg sildenafil gavs tillsammans med erytromycin (500 mg två gånger dagligen i 5 dagar), som är en måttlig CYP3A4-hämmare, ökade AUC med 182 % för sildenafil vid steady state. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2. Hos friska frivilliga män visades att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) inte hade någon effekt på AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastighet eller halveringstid för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metaboliter. Inga dosjusteringar krävs. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450 hämmare och en ospecifik hämmare av CYP3A4, orsakade en 56 % -ig ökning i plasmakoncentrationen för sildenafil när det gavs samtidigt med sildenafil (50 mg) till friska frivilliga. Inga dosjusteringar krävs.

De mest potenta CYP3A4-hämmarna såsom ketokonazol och itraconazol förväntas ha liknande effekter som ritonavir (se avsnitt 4.3). CYP3A4-hämmare såsom klaritromycin, telitromycin och nefazodon förväntas ha en effekt mittemellan den för ritonavir och CYP3A4-hämmare såsom saquinavir eller erytromycin, en sjuftalig ökning är förväntad. Därför rekommenderas dosjustering när man använder CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

Den populationsfarmakokinetiska analysen av patienter med pulmonell arteriell hypertension antydde att samtidig behandling av beta-blockerare i kombination med CYP3A4-substrat kan resultera i en ytterligare ökning av sildenafil jämfört med behandling med enbart CYP3A4-substrat.

Grapefruktjuice är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen och kan ge måttliga öknings i plasmanivåerna av sildenafil. Inga dosjusteringar krävs men samtidig användning av sildenafil och grapefruktjuice rekommenderas inte.

Enstaka doser av antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påverkade inte biotillgängligheten för sildenafil.

Samtidig administrering av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg and levonorgesterel 150 µg) påverkade inte farmakokinetiken av sildenafil.

Nicorandil är en hybrid av en kaliumkanalöppnare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med sildenafil (se avsnitt 4.3).

Effekter av sildenafil på andra läkemedel

In vitro studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450 isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Det finns inga data beträffande interaktion mellan sildenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Inga signifikanta interaktioner påvisades när sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka båda metaboliseras av CYP2C9.

Sildenafil hade ingen signifikant effekt på atorvastatinexponeringen (AUC ökade 11 %), vilket antyder att sildenafil inte har någon kliniskt relevant effekt på CYP3A4.

Inga interaktioner observerades mellan sildenafil (100 mg engångsdos) och acenokumarol.

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholnivå i blod på, i medeltal, 80 mg/dl.

I en studie på friska frivilliga visade sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) en 50 % -ig ökning av bosentan AUC (125 mg två gånger dagligen). En populationsfarmakokinetisk analys av data från en studie på vuxna patienter med PAH som fick bakgrundsbehandling med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen) indikerade en ökning av AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) för bosentan vid samtidig administrering med sildenafil vid steady-state (20 mg tre gånger dagligen), vilket var lägre än vad som uppvisats bland friska frivilliga vid samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I en specifik interaktionsstudie där sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, sågs en ytterligare sänkning av systoliskt blodtryck i liggande på 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa ytterligare blodtryckssänkningar var i samma storleksordning som dem som sågs när enbart sildenafil gavs till friska frivilliga försökspersoner.

I tre specifika interaktionsstudier gavs alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabila på doxazosinbehandling. I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symptomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och svimningskänsla, men inte synkopé. Samtidig behandling med sildenafil till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare kan leda till att känsliga patienter får symptomgivande blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sildenafil (100 mg, engångsdos) påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för HIV proteashämmaren saquinavir, som är ett CYP 3A4-substrat/hämmare.

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av kväveoxid-donatorer eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive sildenafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Sildenafil hade ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmanivåerna av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg och levonorgestrel 150 µg).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av avsaknad av data för Revatio till gravida kvinnor, rekommenderas inte Revatio till fertila kvinnor om inte lämpliga preventivmedel också används.

Graviditet

Det finns inga data från användning av sildenafil till gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling. Studier på djur har visat toxicitet avseende postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

På grund av otillräckliga data skall Revatio inte användas av gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Inga adekvata och väl kontrollerade studier på ammande kvinnor har utförts. Data från en ammande kvinna visade att sildenafil och dess aktiva metabolit N-desmetylsildenafil utsöndras i bröstmjolk i mycket låga halter. Det finns inga kliniska data om biverkningar hos spädbarn som ammas, men de mängder som intas förväntas inte orsaka några biverkningar. Förskrivaren ska noga bedöma moderns kliniska behov av sildenafil och eventuella biverkningar på det ammade barnet.

Fertilitet

Preklinisk data har inte påvisat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Revatio har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på Revatio innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och synrubbing har rapporterats i kliniska prövningar med sildenafil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning gällande säkerhetsprofilen

I den placebo-kontrollerade studien av Revatio vid pulmonell arteriell hypertension randomiserades och behandlades totalt 207 patienter med Revatio 20 mg, 40 mg eller 80 mg tre gånger dagligen och 70 patienter randomiserades till placebo. Behandlingstiden var 12 veckor. Den totala frekvensen av patienter behandlade med sildenafil som avbröt behandlingen vid doser om 20 mg, 40 mg och 80 mg tre gånger dagligen var 2,9 %, 3,0 % respektive 8,5 % jämfört med 2,9 % vid placebo. Av de 277 personer som behandlades i studien, övergick 259 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade dosen på 20 mg tre gånger dagligen) gavs och efter 3 år fick 87 % av de 183 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I en placebo-kontrollerad studie av Revatio, som ett komplement till intravenös epoprostenol vid pulmonell arteriell hypertension, behandlades totalt 134 patienter med Revatio (genom en fix titrering med start från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) och epoprostenol och 131 patienter behandlades med placebo och epoprostenol. Behandlingstiden var 16 veckor. Den totala frekvensen av avbruten behandling hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter på grund av biverkningar var 5,2 % jämfört med 10,7 % hos placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Nyligen rapporterade biverkningar, som förekom mer frekvent i sildenafil/epoprostenol gruppen, var okulär hyperemi, dimsyn, nästäppa, nattliga svettningar, ryggvärk och muntorrhet. De kända biverkningarna huvudvärk, blodvallningar, smärta i extremiteter och ödem noterades mer frekvent hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter jämfört med placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Av de personer som avslutade den initiala studien, ingick 242 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen gavs och efter 3 år fick 68 % av 133 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I de två placebo-kontrollerade studierna var biverkningarna generellt milda till måttliga i svårhetsgrad. De vanligaste biverkningarna som rapporterades ($\geq 10\%$) för Revatio jämfört med placebo var huvudvärk, blodvallningar, dyspepsi, diarré och värk i extremiteter.

Lista över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som förekom hos >1 % av de patienter som behandlades med Revatio och som var mer frekventa (>1 % skillnad) för Revatio i den pivotala studien eller i den kombinerade datasammanställningen från de båda placebokontrollerade studierna vid pulmonell arteriell hypertension vid doser på 20, 40 eller 80 mg tre gånger dagligen, efter klass- och frekvensgruppering (mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)). Inom varje frekvensgruppering presenteras varje biverkning i fallande allvarlighetsgrad. Rapporter från händelser efter godkännandet är inkluderade i kursivstil.

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	celluliter, influensa, bronkit, sinuit, rinit, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Vätskeretention
Psykiska störningar	
Vanliga	sömnsvårigheter, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
Ögon	
Vanliga	retinalblödning, synnedsättning, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi
Mindre vanliga	minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsocklusion*, synfältsstörningar*</i>
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>plötsligt hörselbortfall</i>
Blodkärl	
Mycket vanliga	blodvallningar
Ingen känd frekvens	<i>hypotension</i>
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	
Vanliga	näsblod, hosta, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, dyspepsi
Vanliga	gastrit, gastroesofagal reflux, hemorrojder, utspändhet i buken, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	alopeci, erytem, nattliga svettningar
Ingen känd frekvens	<i>hudutslag</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	värk i extremiteter
Vanliga	myalgi, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	hematuri

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	blödning i penis, blod i sädesvätska, gynekomasti
Ingen känd frekvens	<i>priapism, ökad erektion</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	feber

*Dessa biverkningar har rapporterats hos patienter som tar sildenafil för behandling av manlig erektil dysfunktion (MED).

Pediatrik population

I en placebo-kontrollerad studie av Revatio med patienter i åldern 1 till 17 år med pulmonell arteriell hypertension behandlades totalt 174 patienter med Revatio tre gånger dagligen, antingen med lågdosregim (10 mg till patienter > 20 kg, inga patienter ≤ 20 kg fick lågdos), medeldosregim (10 mg till patienter ≥ 8-20 kg, 20 mg till patienter ≥ 20-45 kg, 40 mg till patienter > 45 kg) eller högdosregim (20 mg till patienter ≥ 8-20 kg, 40 mg till patienter ≥ 20-45 kg, 80 mg till patienter > 45 mg). Sextio patienter behandlades med placebo.

Biverkningsprofilen som sågs i denna pediatrika studie stämde i stort sett väl med den som setts hos vuxna (se tabell ovan). De vanligaste biverkningarna som uppkom (med en frekvens ≥ 1 %) hos Revatiopatienter (kombinerade doser) och med en frekvens > 1 % över placebopatienter var pyrexia, övre luftvägsinfektion, (vardera 11,5 %), kräkning (10,9 %), ökad erektion (inkluderande spontana peniserektioner hos manliga individer) (9,0 %), illamående, bronkit (vardera 4,6 %), faryngit (4,0 %), rinnsnuva (3,4 %) och pneumoni, rinit (vardera 2,9 %).

Av de 234 pediatrika patienter som behandlades i den placebokontrollerade korttidsstudien ingick 220 patienter i den långtidsuppföljande studien. Patienter som fick aktiv behandling med sildenafil fortsatte med samma behandlingsregim, medan patienterna i placebogruppen i korttidsstudien randomiserades på nytt till behandling med sildenafil.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under den tid som korttids- och långtidsstudierna pågick liknade i allmänhet de som observerades i korttidsstudien. Biverkningar som rapporterades hos >10 % av de 229 patienter som behandlades med sildenafil (kombinerad dosgrupp, inklusive 9 patienter som inte fortsatte i långtidsstudien) var övre luftvägsinfektion (31 %), huvudvärk (26 %), kräkningar (22 %), bronkit (20 %), faryngit (18 %), pyrexia (17 %), diarré (15 %), samt influensa och näsblod (12 % vardera). De flesta av dessa biverkningar ansågs vara lindriga till måttliga i svårighetsgrad.

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 94 (41 %) av de 229 patienter som behandlades med sildenafil. Av dessa 94 patienter som rapporterade allvarliga biverkningar var 14/55 (25,5 %) i lågdosgruppen, 35/74 (47,3 %) i medelhögdosgruppen och 45/100 (45 %) i högdosgruppen. De vanligaste allvarliga biverkningarna med en frekvens på ≥ 1 % hos sildenafilpatienter (kombinerad dos) var pneumoni (7,4 %), hjärtsvikt, pulmonär hypertension (vardera 5,2 %), övre luftvägsinfektion (3,1 %), högerkammarsvikt, gastroenterit (vardera 2,6 %), synkope, bronkit, bronkopneumoni, pulmonär arteriell hypertension (vardera 2,2 %), bröstsmärta, karies (vardera 1,7 %) och kardiogen chock, viral gastroenterit, urinvägsinfektion (vardera 1,3 %).

Följande allvarliga biverkningar ansågs vara behandlingsrelaterade; enterokolit, kramper, hypersensitivitet, stridor, hypoxi, neurosensorisk dövhet och ventrikulär arytmi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska, frivilliga med doser upp till 800 mg, liknade biverkningarna dem som observerades vid lägre doser, men incidens och svårighetsgrad ökade. Vid engångsdoser på 200 mg ökade frekvensen av biverkningar (huvudvärk, blodvallningar, yrsel, dyspepsi, nästäppa och synrubbing).

Vid överdosering ska sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte påskynda clearance, eftersom sildenafil är plasmaproteinbundet i hög grad och inte utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Medel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE03

Verkningsmekanism

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av cykiskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cGMP. Förutom att enzymet finns i corpus cavernosum i penis, finns PDE5 också i lungkärlsväggarnas muskulatur. Sildenafil ökar på så sätt cGMP i lungkärlens glatta muskelceller vilket resulterar i avslappning. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension kan detta leda till vasodilatation av lungkärnen och, i mindre utsträckning, generell vasodilatation.

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i fototransduktionen i retina. Selektiviteten är 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil mer än 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, som är den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktiliteten.

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av systemiska blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger några kliniska effekter.

Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med systemisk hypertension var den genomsnittliga förändringen från basvärdet i systoliskt och diastoliskt blodtryck sänkt 9,4 mmHg respektive 9,1 mmHg.

Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension observerades mindre effekt på blodtrycket (en minskning av både systoliskt och diastoliskt tryck på 2 mmHg).

Vid den rekommenderade dosen om 20 mg tre gånger dagligen sågs ingen reduktion av systoliskt eller diastoliskt tryck.

Orala engångsdoser av sildenafil upp till 100 mg hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt relevanta effekter på EKG. Inga kliniskt relevanta effekter på EKG rapporterades efter upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension.

I en studie av de hemodynamiska effekterna av en enstaka oral 100 mg dos av sildenafil hos 14 patienter med svår koronarartärsjukdom (CAD) (>70 % stenosis av åtminstone ett koronarkärl) minskade medelvärdet för systoliskt och diastoliskt viloblodtryck med 7 % respektive 6 % jämfört med utgångsvärdet. Medelvärdet av det pulmonella systoliska blodtrycket minskade med 9 %. Sildenafil hade ingen effekt på hjärtminutvolymen och försämrade inte blodflödet genom förträngda koronarartärer.

Vid test med Farnsworth-Munsell 100 hue test sågs milda och övergående skillnader i färgdiskriminering (blått/grönt) hos vissa individer en timme efter intag av en 100 mg dos. Inga effekter påvisades två timmar efter dosintag. Mekanismen för denna ändring i färgdiskriminering är sannolikt en inhibering av PDE6, som är inblandad i fototransduktionkaskaden i retina. Sildenafil har ingen effekt på synskärpa eller kontrastkänslighet. I en mindre placebokontrollerad studie av patienter som hade dokumenterad tidig åldersrelaterad makuladegeneration (n=9), visade sildenafil (engångsdos, 100 mg) inga signifikanta förändringar i syntest som gjordes (synskärpa, Amslerkort, färgdiskriminering med trafikljussimulator, Humphrey perimeter och fotostress).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 278 patienter med primär pulmonell hypertension, PAH associerad med bindvävsjukdom och PAH som följd av operation av medfött hjärtfel. Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre gånger dagligen. Av de 278 randomiserade patienterna fick 277 patienter minst en dos studieläkemedel. Studiepopulationen bestod av 68 (25 %) män och 209 (75 %) kvinnor med en medelålder på 49 år (intervall: 18-81 år) och ett ursprungsvärde vid 6-minuters gångtest på en sträcka mellan 100 och 450 meter (medel: 344 m). 175 inkluderade patienter (63 %) hade diagnosen primär pulmonell hypertension, 84 (30 %) diagnostiserades som PAH associerad med bindvävsjukdom och 18 (7 %) av patienterna diagnostiserades som PAH till följd av operation av medfött hjärtfel. De flesta patienterna var i WHO's funktionsklass II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med medelutgångsvärde vid 6-minuters gångtest på 378 meter respektive 326 meter; färre patienter var klass I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) vid studiestarten. Patienter med en vänsterkammer-ejektionsfraktion på <45 % eller vänsterkammer-förkortningsfraktion på <0,2 studerades ej.

Sildenafil (eller placebo) adderades till patienternas grundbehandling, vilken kunde inkludera en kombination av antikoagulantia, digoxin, kalciumkanalblockerare, diuretika eller syrgas. Användningen av prostacyclin, prostacyclinanaloger och endotelinreceptorantagonister var inte tillåten som tilläggsterapi, ej heller arginintillägg. Patienter som tidigare sviktat i bosentanbehandling var exkluderade från studien.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 12. En statistiskt signifikant ökning av 6MWD observerades i alla 3 dosgrupper av sildenafil jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad ökning av 6MWD var 45 meter ($p<0,0001$), 46 meter ($p<0,0001$) och 50 meter ($p<0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Det var ingen signifikant skillnad i effekt mellan sildenafiledoserna. För patienter med ett utgångsvärde om 6MWD < 325 meter observerades förbättrad effektivitet vid högre doser (placebokorrigerad förbättring om 58 meter, 65 meter och 87 meter för 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen).

Vid analys utifrån WHO's funktionsklass, sågs en statistisk signifikant ökning av 6MWD i behandlingsgruppen sildenafil 20 mg. Den observerade, placebokorrigerade ökningen för klass II och klass III var 49 meter ($p=0,0007$) respektive 45 meter ($p=0,0031$).

Förbättringen av 6MWD visade sig efter 4 veckors behandling och denna effekt kvarstod vid vecka 8 och 12. Resultaten överensstämde i huvudsak inom följande subgrupper: etiologi (primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom), WHO's funktionsklass, kön, ras, lokalisering, medel-PAP och PVRI.

Patienter med alla sildenafildoser uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) och pulmonell vaskulär resistens (PVR) jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad behandlingseffekt av mPAP var -2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) och -5,1 mmHg (p<0,0001) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Placebokorrigerad behandlingseffekt av PVR var -178 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0051), -195 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0017) och -320 dyne.sec/cm⁵ (p<0,0001) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Den procentuella minskningen i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) var proportionellt större än minskningen i systemisk vaskulär resistans (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %) vid 12 veckor för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Sildenafil's effekt på mortalitet är inte känd.

Ett större procentantal patienter på varje styrka av sildenafil (dvs. 28 %, 36 % och 42 % av patienterna som fick sildenafil 20 mg, 40 mg samt 80 mg tre gånger dagligen) visade en förbättring med åtminstone en WHO funktionsklass vid vecka 12 jämfört med placebo (7 %). Respektive odds-ratio var 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) och 5,75 (p<0,0001).

Långtidsöverlevnadsdata i den naiva populationen

Patienter som deltog i den pivotala studien var kvalificerade att inkluderas i en långtidsuppföljande, öppen studie. Efter 3 år fick 87 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 207 patienter behandlades med Revatio i den pivotala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 96 %, 91 % respektive 82 %. Överlevnad för patienter med WHO funktionsklass II vid baseline vid 1, 2 och 3 år var 99 %, 91 % respektive 84 % och för patienter med WHO funktionsklass III vid baseline 94 %, 90 % respektive 81 %.

Effekt hos vuxna patienter med PAH (vid användning i kombination med epoprostenol)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 267 patienter med PAH som stabiliserats på intravenös epoprostenol. PAH patienterna inklusive de med primär pulmonell arteriell hypertension (212/267, 79 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (55/267, 21 %). De flesta patienter var WHO Funktionsklass II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %); färre patienter var Klass I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) vid studiestarten; några få patienter (5/267, 2 %) var WHO's funktionsklass okänd. Patienter randomiserades till placebo eller sildenafil (genom en fix titrering som startade från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) vid samtidig användning av intravenös epoprostenol.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka vid vecka 16. En statistiskt signifikant ökning av 6-minuters gångsträcka observerades av sildenafil jämfört med placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade ökningen av gångsträckan var 26 meter till sildenafil's favör (95 % CI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). För patienter med en gångsträcka på ≥325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 38,4 meter till sildenafil's favör; för patienter med en gångsträcka på <325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 2,3 meter i placebo's favör. Hos patienter med primär PAH var behandlingseffekten 31,1 meter jämfört med 7,7 meter för patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom. Skillnaden i resultaten mellan de randomiserade subgrupperna kan ha uppstått händelsevis med tanke på den begränsade patientpopulationen.

Patienter på sildenafil uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) jämfört med dem som fick placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade behandlingseffekt på -3,9 mmHg observerades i sildenafil's favör (95 % CI: -5,7, -2,1) (p=0,00003). Tid till klinisk försämring var en sekundär endpoint och definierades som tid från randomisering till första händelse av klinisk försämring (död, lungtransplantation, påbörjad behandling med bosentan eller klinisk försämring som krävde förändrad behandling med epoprostenol). Behandling med sildenafil fördröjde signifikant tiden till klinisk försämring av PAH jämfört med placebo (p=0,0074). I gruppen som erhö

placebo upplevde 23 patienter (17,6 %) en klinisk försämring jämfört med 8 patienter (6,0 %) i gruppen som erhöll sildenafil.

Långtidsöverlevnadsdata i studien med bakgrundsbehandling med epoprostenol

Patienter som deltog i studien med epoprostenol som tilläggsbehandling var kvalificerade till en långtidsuppföljande, öppen studie. Efter 3 år erhöll 68 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 134 patienter behandlades med Revatio i den initiala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 92 %, 81 % respektive 74 %.

Säkerhet och effekt hos vuxna patienter med PAH (vid kombination med bosentan)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 103 kliniskt stabila patienter med PAH (WHO FC II och III) som hade behandlats med bosentan under minst tre månader. Bland PAH-patienterna fanns både primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Patienterna randomiserades till placebo eller sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) i kombination med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen). Primär endpoint för effekt var förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid vecka 12. Resultaten indikerar att det inte finns någon signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid en jämförelse mellan 20 mg sildenafil och placebo (13,62 m (95% CI: -3,89 till 31,12) respektive 14,08 m (95% CI: -1,78 till 29,95)).

Skillnader för 6 minuters gångsträcka observerades mellan patienter med primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. För patienter med primär PAH (67 patienter) var den genomsnittliga förändringen från baseline 26,39 m (95% CI: 10,70 till 42,08) och 11,84 m (95% CI: -8,83 till 32,52) för grupperna med sildenafil och placebo. För patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom (36 patienter) var de genomsnittliga förändringarna från baseline -18,32 m (95% CI: -65,66 till 29,02) respektive 17,50 m (95% CI: -9,41 till 44,41) för grupperna med sildenafil och placebo.

Biverkningarna var i allmänhet liknande mellan de två behandlingsgrupperna (sildenafil plus bosentan jämfört med enbart bosentan), och de stämde överens med den kända säkerhetsprofilen för användning av sildenafil som monoterapi (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrik population

Pulmonell arteriell hypertension

Totalt 234 patienter i åldern 1 till 17 år behandlades i en randomiserad, dubbelblind, multicenter och placebokontrollerad parallellgruppsstudie med dosregimer. Patienterna (38 % manliga och 62 % kvinnliga) hade en kroppsvikt ≥ 8 kg och en primär pulmonell hypertension (PPH) [33 %] eller sekundär PAH på grund av medfött hjärtfel [systemisk-till-pulmonell shunt 37 %, kirurgiskt ingrepp 30 %]. I denna prövning var sextiotre av 234 patienter (27 %) < 7 år (sildenafil lågdosregim = 2, medeldosregim = 17, högdosregim = 28, placebo = 16) och 171 av 234 patienter (73 %) var 7 år eller äldre (sildenafil lågdosregim = 40, medeldosregim = 38 och högdosregim = 49, placebo = 44). De flesta patienter var klassade som WHO funktionsklass I (75/234, 32 %) eller II (120/234, 51 %) vid studiestart, färre patienter var klassade som klass III (35/234, 15 %) eller IV (1/234, 0,4 %). För ett färre antal patienter (3/234, 1,3 %) var WHO funktionsklass okänd.

Patienterna hade tidigare inte behandlats specifikt för PAH och användningen av prostacyklin, prostacyklinanaloger eller endotelinreceptorantagonister var inte tillåten i studien. Detsamma gällde arginintillägg, nitrater, alfablockerare och potenta CYP450 3A4-hämmare.

Det primära målet med studien var att hos barn och ungdomar bedöma effekten på fysisk förmåga vid ansträngning mätt med arbetsprovet Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) efter 16 veckors kontinuerlig oral behandling med sildenafil hos de patienter som utvecklingsmässigt kunde genomföra testet (n=115). Sekundära mål inkluderade hemodynamisk mätning, bedömning av symtom och WHO funktionsklass, ändrad bakgrundsbehandling och mätning av livskvalitet.

Patienterna randomiserades till en av tre behandlingsgrupper med sildenafil, lågdosregim (10 mg), medeldosregim (10-40 mg) eller högdosregim (20-80 mg) med Revatio givet tre gånger dagligen, alternativt placebo. Aktuell dos inom varje behandlingssgrupp var beroende på kroppsvikt (se avsnitt 4.8). Fördelningen av patienter som fick stödjande behandling (antikoagulantia, digoxin, kalciumkanalblockerare, diuretika och/eller syrgas) vid studiestart var liknande i de i sammanslagna grupperna med sildenafil (47,7 %) och gruppen som fick placebo (41,7 %).

Primär endpoint var den placebokorrelerade procentuella förändringen av maximalt syreupptag (VO_2) från studiestart till vecka 16 bedömt genom arbetsprov (CPET) i de sammanslagna behandlingsgrupperna (tabell 2). Totalt 106 av 234 patienter (45 %) kunde utvärderas genom arbetsprov (CPET), vilket omfattade de barn som var 7 år eller äldre och utvecklingsmässigt kunde genomföra testet. Barn yngre än 7 år (sammanslagna behandlingsgrupper sildenafil = 47, placebo = 16) utvärderades enbart för sekundära endpoints. Det maximala syreupptaget (VO_2) vid studiestart var i medeltal jämförbar mellan de olika behandlingsgrupperna med sildenafil (17,37-18,03 ml/kg/min) och något högre i behandlingsgruppen med placebo (20,02 ml/kg/min). Resultatet av huvudanalysen (de sammanslagna grupperna med sildenafil jämfört med placebo) var inte statistiskt signifikanta ($p=0,056$) (se tabell 2). Den uppskattade skillnaden mellan den grupp som erhöll medeldosregim med sildenafil och placebo var 11,33 % (95 % CI: 1,72 till 20,94) (se tabell 2).

Tabell 2: Placebokorrelerad % förändring från studiestart av maximalt syreupptag (VO_2) i grupperna med aktiv behandling

Behandlingsgrupp	Beräknad skillnad	95 % konfidensintervall
Lågdos (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Medeldos (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Högdos (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Sammanslagna doseringsgrupper (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 för placebogrupp

Beräkning baserad på ANCOVA med justering för kovariaterna av maximalt syreupptag (VO_2) vid studiestart, etiologi och viktgrupp

Dosrelaterade förbättringar observerades för pulmonärt vaskulärt resistensindex (PVRI) och genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (mPAP). Grupperna med medeldosregim och högdosregim med sildenafil visade båda en reduktion i PVRI jämfört med placebo, 18 % (95 % CI: 2 % till 32 %) respektive 27 % (95 % CI: 14 % till 39 %), medan gruppen med lågdosregim inte uppvisade någon signifikant skillnad jämfört med placebo (skillnad om 2 %). Grupperna med medeldosregim och högdosregim med sildenafil visade förändringar i mPAP från studiestart jämfört med placebo om -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) respektive -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1) medan gruppen med lågdosregim endast uppvisade en liten skillnad jämfört med placebo (skillnad om 1,6 mmHg). Förbättringar om 10 % (lågdosregim), 4 % (medeldosregim) respektive 15 % (högdosregim) sågs i hjärtindex för alla tre behandlingsgrupperna med sildenafil över placebo.

Signifikant förbättring av funktionsklass visades endast hos patienterna som fick högdosregim av sildenafil jämfört med placebo. Oddsratio för sildenafil i grupperna med lågdosregim, medeldosregim och högdosregim jämfört med placebo var 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) respektive 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10).

Långtidsuppföljningsdata

Av de 234 pediatrika patienter som behandlades i den placebokontrollerade korttidsstudien ingick 220 patienter i den långtidsuppföljande studien. De patienter som hade ingått i placebogruppen i korttidsstudien randomiserades på nytt till behandling med sildenafil; patienter som vägde ≤ 20 kg

ingick i grupperna med medeldosregim eller högdosregim (1:1), medan patienter som vägde >20 kg ingick i grupperna med lågdosregim, medeldosregim eller högdosregim (1:1:1). Av de totalt 229 patienter som fick sildenafil fanns det 55, 74 och 100 patienter i grupperna med lågdosregim, medeldosregim respektive högdosregim. I korttids- och långtidsstudierna varierade den totala behandlingstiden från start av dubbelblind behandling för enskilda patienter från 3 till 3129 dagar. Mediantiden för sildenafilbehandling var 1696 dagar (exklusive de 5 patienter som fick placebo dubbelblint och inte behandlades i den långtidsuppföljande studien) per grupp med sildenafilbehandling.

Kaplan-Meier-beräkningar av 3 års överlevnad hos patienter med kroppsvikt > 20 kg vid baseline var 94 %, 93 % respektive 85 % i grupperna med lågdosregim, medeldosregim respektive högdosregim. För patienter med kroppsvikt ≤ 20 kg vid baseline var beräkningen av överlevnaden 94 % respektive 93 % för patienter i gruppen med medeldosregim respektive högdosregim (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Under studiens genomförande rapporterades totalt 42 dödsfall, antingen under behandling eller rapporterades som en del av överlevnadsuppföljningen. Det inträffade 37 dödsfall innan datamonitoreringskommittén beslutade att titrera ned patienterna till en lägre dosering, baserat på en observerad obalans i mortalitet vid ökade sildenafildoser. Av dessa 37 dödsfall var antalet (%) dödsfall 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) och 22/100 (22 %) i grupperna med låg, medelhög respektive hög sildenafildos. Ytterligare 5 dödsfall rapporterades senare. Dödsorsakerna var typiska för patienter med PAH. Högre doser än de rekommenderade ska inte användas hos pediatrika patienter med PAH (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Maximal syreupptagningsförmåga VO_2 bedömdes 1 år efter studiestart i den placebokontrollerade studien. Av de som fått sildenafil och utvecklingsmässigt kunde genomföra arbetsprov (CPET) uppvisade 59 av 114 patienter (52 %) ingen försämring av maximal syreupptagningsförmåga (VO_2) från start av sildenafilbehandling. På liknande sätt uppvisade 191 (83 %) av 229 patienter som fått sildenafil en bibehållen eller förbättrad WHO funktionsklass vid bedömning efter 1 år.

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med två armar och parallella grupper utfördes på 59 nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd (PPHN) eller hypoxisk andningsinsufficiens (HRF) och med risk för PPHN med oxygeneringsindex (OI) > 15 och < 60. Det primära syftet var att utvärdera effekten och säkerheten för IV sildenafil som tillsätts till inhalerad kväveoxid (iNO) jämfört med enbart iNO.

De ko-primära effektmåten var frekvensen av behandlingssvikt, vilken definierades som behovet av ytterligare behandling riktad mot PPHN, behov av extrakorporeal membranoxygnering (ECMO) eller dödsfall under studien, samt tiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet för patienter utan behandlingssvikt. Skillnaden i frekvensen av behandlingssvikt var inte statistiskt signifikant mellan de två behandlingsgrupperna (27,6 % och 20,0 % i gruppen med iNO + IV sildenafil respektive i gruppen med iNO + placebo). För patienter utan behandlingssvikt var mediantiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet densamma, ungefär 4,1 dagar, för båda behandlingsgrupperna.

Behandlingsframkallade biverkningar och allvarliga biverkningar rapporterades hos 22 (75,9 %) respektive 7 (24,1 %) personer i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och hos 19 (63,3 %) respektive 2 (6,7 %) personer i gruppen som fick iNO + placebo. De vanligaste behandlingsframkallade biverkningarna som rapporterades var hypotoni (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi och läkemedelsutsättningsyndrom (4 [13,8 %] personer var) och bradykardi (3 [10,3 %] personer) i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och pneumotorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ödem, hyperbilirubinemi, ökning av C-reaktivt protein samt hypotoni (3 [10,0 %] personer var) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sildenafil absorberas snabbt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås mellan 30 till 120 minuter (median 60 minuter) efter peroral dosering fastande. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 41 % (range 25-63 %). Efter peroral dosering av sildenafil tre gånger dagligen ökar AUC och C_{\max} proportionerligt med dosen inom dosintervallet 20-40 mg. Efter peroral dosering på 80 mg tre gånger dagligen ökar sildenafilens plasmanivåer mer än dosproportionellt. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension var biotillgängligheten av sildenafil efter 80 mg tre gånger dagligen i genomsnitt 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) högre jämfört med lägre doser.

När sildenafil tas tillsammans med måltid, minskas absorptions hastigheten med en genomsnittlig fördröjning av T_{\max} på 60 minuter och en genomsnittlig minskning av C_{\max} på 29 %. Graden av absorption var dock inte signifikant påverkad (AUC minskade med 11 %).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter peroral dosering på 20 mg tre gånger dagligen blir medelvärdet för den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil ungefär 113 ng/ml vid steady state. Sildenafil och dess huvudsakliga cirkulerande N-desmetyl-metabolit är plasmaproteinbundna till ungefär 96 %. Proteinbindningen är oberoende av totala läkemedelskoncentrationen.

Biotransformation

Sildenafil elimineras till övervägande del av de hepatiska mikrosomala isoenzymerna CYP3A4 (huvudsaklig väg) samt CYP2C9 (i mindre omfattning). Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten härrör från N-demetylering av sildenafil. Denna metabolit har en selektivitetsprofil för fosfodiesteras liknande sildenafil och en *in vitro* aktivitet för PDE5 på cirka 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension är plasmakoncentrationen av N-desmetylmetaboliten ungefär 72 % jämfört med sildenafil efter 20 mg oralt tre gånger dagligen (vilket innebär ett bidrag med 36 % till sildenafilens farmakologiska effekt). Den påföljande betydelsen för effektiviteten är okänd.

Eliminering

Total clearance för sildenafil är 41 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på 3-5 timmar. Efter antingen peroral eller intravenös administrering, utsöndras sildenafil som metaboliter huvudsakligen i feces (cirka 80 % av given peroral dos) och i mindre utsträckning i urinen (cirka 13 % av given peroral dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Äldre, friska, frivilliga (65 år eller äldre) hade ett minskat clearance av sildenafil vilket resulterade i cirka 90 % högre plasmakoncentrationer av sildenafil och den aktiva N-desmetylmetaboliten jämfört med koncentrationerna hos yngre friska frivilliga (18-45 år). Motsvarande ökning i fri plasmakoncentration av sildenafil var cirka 40 % pga åldersrelaterad skillnad i plasma-proteinbindning.

Njurinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30 – 80 ml/min), var farmakokinetiken av sildenafil efter en peroral 50 mg engångsdos inte förändrad. Hos frivilliga med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC och C_{\max} med i medeltal 100 % respektive 88 % jämfört med åldersmatchade frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC och C_{\max} signifikant för N-desmetylmetaboliten med 200 % respektive 79 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion.

Leverinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh klass A och B), var clearance för sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (85 %) och C_{\max} (47 %) jämfört med åldersmatchade

frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Därtill var AUC- och C_{\max} -värden för N-desmetylmetaboliten signifikant ökade med 154 % respektive 87 % hos cirrotiska personer jämfört med personer med normal leverfunktion. Sildenafil's farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension var medelkoncentrationen vid steady state 20-50 % högre inom den undersökta dosvidden 20-80 mg tre gånger dagligen jämfört med friska frivilliga. C_{\min} var dubbelt så hög som hos friska frivilliga. Båda observationerna tyder på en lägre clearance och/eller en högre oral biotillgänglighet av sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

Pediatrisk population

Utifrån analyserna av farmakokinetikprofilen för sildenafil hos patienter i pediatrika kliniska studier, tycks kroppsvikt vara en god variabel för att förutsäga läkemedel exponering hos barn. Värdena för halveringstiden av plasmakoncentrationen beräknades sträcka sig från 4,2 till 4,4 timmar för kroppsvikter mellan 10 till 70 kg och uppvisade inte några skillnader som tycks vara kliniskt relevanta. C_{\max} efter en engångsdos om 20 mg sildenafil givet peroralt beräknades till 49, 104 och 165 ng/ml för patienter med vikt om 70, 20 respektive 10 kg. C_{\max} efter en engångsdos om 10 mg sildenafil givet peroralt beräknades till 24, 53 och 85 ng/ml för patienter med vikt om 70, 20 respektive 10 kg. T_{\max} beräknades vid ungefär 1 timma och var nästan oberoende av kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter avseende fertilitet och utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I studier i rått sågs hos avkomman, som exponerats pre- och postnatalet då moderdjuren behandlats med 60 mg/kg sildenafil, en minskad kullstorlek, en lägre vikt dag 1 och en minskad överlevnad dag 4. Effekter i icke-kliniska studier sågs endast vid exponeringar motsvarande ca 50 gånger dem som förväntas för människa vid 20 mg tre gånger dagligen, vilket är avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha en begränsad klinisk relevans.

Det förekom inga oönskade händelser hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer med möjlig relevans vid klinisk användning som inte också observerats under kliniska prövningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Vattenfritt kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Laktosmonohydrat
Glyceroltriacetat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/aluminiumfolie med 90 tabletter
Förpackningsstorlek om 90 tabletter i en kartong.
90 x 1 tabletter i perforerade endosblister av PVC/aluminium.

Blister av PVC/aluminiumfolie med 300 tabletter.
Förpackningsstorlek om 300 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 oktober 2005

Datum för förnyat godkännande: 23 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2020

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på hemsida <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revatio 0,8 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 0,8 mg sildenafil (i form av citrat). Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 12,5 ml lösning (10 mg sildenafil i form av citrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Revatio injektionsvätska, lösning, är indicerad för behandling av vuxna patienter (≥ 18 år) med pulmonell arteriell hypertension som står på oral behandling med Revatio, och som tillfälligt inte kan ta oral behandling, men för övrigt är kliniskt och hemodynamiskt stabila.

Revatio oral behandling är indicerad för att förbättra kapaciteten vid ansträngning hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension i WHO's funktionsklass II och III. Effekt har visats vid primär pulmonell hypertension och pulmonell hypertension associerad med bindvävssjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör endast initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell arteriell hypertension. I händelse av klinisk försämring trots behandling med Revatio bör alternativa behandlingar övervägas.

Revatio injektionsvätska, lösning, ska ges till patienter som redan tar Revatio peroralt som ersättning för oral administrering vid tillfälliga situationer då oral behandling ej är möjlig.

Säkerheten och effekten vid doser högre än 12,5 ml (10 mg) tre gånger dagligen har ej fastställts.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 10 mg (motsvarande 12,5 ml) tre gånger dagligen administrerat som en intravenös bolusinjektion (se avsnitt 6.6).

En dos 10 mg Revatio injektionsvätska, lösning, förutses kunna ge en exponering av sildenafil och dess N-demetyl metabolit samt farmakologisk effekt motsvarande en oral dos på 20 mg.

Patienter med annan medicinering

I allmänhet bör dosjusteringar endast administreras efter noggrann nytta/risk-utvärdering. En sänkning av dosen till 10 mg två gånger dagligen bör övervägas när sildenafil ges till patienter som samtidigt får CYP3A4-hämmare såsom erytromycin eller saquinavir. Dosreduktion till 10 mg en gång dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med mer potenta CYP3A4-hämmare såsom

klaritromycin, telitromycin och nefazodon. För användning av sildenafil tillsammans med de mest potenta CYP3A4-hämmarna, se avsnitt 4.3. Dosjusteringar för sildenafil kan behövas vid samtidig administrering med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Klinisk effekt mätt vid 6 minuters gång kan vara mindre hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min). En dosreduktion till 10 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Nedsatt leverfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). En dosreduktion till 10 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Revatio är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Revatio injektionsvätska, lösning, rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt. Utöver de godkända indikationerna ska sildenafil inte användas hos nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd eftersom riskerna överväger nyttan (se avsnitt 5.1).

Avbrytande av behandling

Begränsade data antyder att ett plötsligt avbrytande av oral behandling med Revatio inte är associerat med reboundeffekt ledande till försämring av den pulmonella arteriella hypertensionen. För att undvika möjligheten att plötslig klinisk försämring inträffar under utsättande, bör dock en gradvis dosreducering övervägas. Ökad övervakning rekommenderas under utsättningsperioden.

Administreringssätt

Revatio injektionsvätska, lösning, är för intravenös användning och ges som en bolusinjektion. Se avsnitt 6.6 för ytterligare information om användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med kväveoxid-donatorer (t ex amylnitrat) eller nitrater i någon form på grund av den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive sildenafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Kombination med de mest potenta CYP3A4-hämmarna (t ex ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5 hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Säkerheten för sildenafil har inte studerats i följande sub-grupper av patienter och dess användning är därför kontraindicerad:

Svårt nedsatt leverfunktion,

Nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt,

Svår hypotension (blodtryck <90/50 mmHg) vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Ingen klinisk data finns tillgänglig för intravenös administrering av sildenafil hos patienter som är kliniskt eller hemodynamiskt instabila. Användning rekommenderas därför inte hos dessa patienter.

Effekten av Revatio har inte fastställts hos patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (funktionsklass IV). Om den kliniska situationen förvärras bör behandlingar som är rekommenderade vid svårare sjukdomsgrad (t ex epoprostenol) övervägas (se avsnitt 4.2).

Nytta/risk balansen för sildenafil har inte fastställts hos patienter som bedöms som WHO klass I av pulmonell arteriell hypertension.

Studier med sildenafil har genomförts för relaterade former av pulmonell hypertension såsom primär (ideopatisk) pulmonell arteriell hypertension, eller pulmonell arteriell hypertension associerad med bindvävsjukdom eller medfött hjärtfel (se avsnitt 5.1). Användningen av sildenafil vid andra former av PAH rekommenderas inte.

Retinitis pigmentosa

Säkerheten för sildenafil har inte studerats hos patienter med känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom *retinitis pigmentosa* (en minoritet av dessa patienter har en genetiskt betingad rubbning av näthinns fosfodiesteraser) och dess användning är därför inte rekommenderad.

Vasodilaterande effekter

Vid förskrivning av sildenafil ska läkaren noggrant överväga om patienter med vissa bakomliggande tillstånd kan påverkas negativt av sildenafiles milda till måttliga vasodilaterande effekter, t ex patienter med hypotension, patienter med vätskebrist, påtagligt avflödes hinder i vänster kammare eller autonom dysfunktion (se avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära riskfaktorer

Vid uppföljning efter godkännandet av sildenafil vid manlig erektil dysfunktion har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats, vilka haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytmi, cerebrovaskulär blödning, övergående ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Många fall rapporterades ha inträffat under eller kort tid efter sexuell aktivitet och några rapporterades ha inträffat kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

Sildenafil ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sickle-cell anemi, multipelt myelom eller leukemi).

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid erektion som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas (se avsnitt 4.8).

Vaso-ocklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

Sildenafil bör inte användas till patienter med pulmonell hypertension sekundärt till sickle-cell anemi. I en klinisk studie rapporterades händelser av vaso-ocklusiva kriser med sjukhusvistelse oftare hos patienter som fick Revatio än hos placebo, vilket ledde till att studien avslutades i förtid.

Synstörningar

Fall av synstörningar och har rapporterats spontant i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5 hämmare. Fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati, ett ovanligt tillstånd, har rapporterats spontant samt i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8).

Vid händelse av plötslig synstörning ska behandling med Revatio avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.3).

Alfa-receptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare, eftersom samtidig behandling kan leda till symptomgivande blodtryckssänkning hos känsliga patienter (se avsnitt 4.5). För att minimera risken för att utveckla postural hypotension bör patienterna vara hemodynamiskt stabila med alfa-receptorblockerare före sildenafilbehandling påbörjas. Läkaren bör informera patienterna om vad de ska göra om symptom på postural hypotension uppstår.

Blödningsrubbningar

Studier med humana trombocyter tyder på att sildenafil potentierar den antiaggregerande effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av sildenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Sildenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann utvärdering av risk/nytta.

Vitamin K-antagonister

Hos patienter med arteriell hypertension kan det finnas en ökad risk för blödning vid insättande av sildenafil till dem som redan använder Vitamin K-antagonister, särskilt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension orsakad av bindvävssjukdom.

Veno-ocklusiv sjukdom

Det finns inga tillgängliga data där sildenafil givits till patienter med pulmonell arteriell hypertension associerad med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Fall av livshotande lungödem har dock rapporterats med vasodilatatorer (huvudsakligen prostacyclin) vid användning hos dessa patienter. Skulle tecken på lungödem uppträda när sildenafil tas av patienter med pulmonell hypertension, bör följaktligen risken för associerad veno-ocklusiv sjukdom tas i beaktande.

Användning av sildenafil tillsammans med bosentan

Sildenafils effekt har inte entydigt visats för patienter som sedan tidigare behandlas med bosentan (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5-hämmare, inklusive Viagra, har inte studerats hos patienter med PAH och sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om inte annat specificerats har läkemedelsinteraktionsstudier genomförts på vuxna friska män med oralt sildenafil. Dessa resultat är relevanta för andra populationer och andra administreringsvägar.

Effekter av andra läkemedel på intravenöst sildenafil

Slutsatser dragna utifrån farmakokinetiska modeller antyder att läkemedelsinteraktioner med hämmare av CYP3A4 är mindre uttalad än vid administrering av peroralt sildenafil. Omfattningen av interaktionen förväntas bli mindre för intravenöst sildenafil då interaktionerna för oralt sildenafil delvis sker via påverkan på första passage metabolismen.

Effekter av andra läkemedel på oralt sildenafil

In vitro studier

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (i mindre omfattning). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzym kan öka clearance för sildenafil. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2 och 4.3.

In vivo studier

Samtidig administrering av oral sildenafil och intravenös epoprostenol har utvärderats (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Effekt och säkerhet för sildenafil administrerat samtidigt med annan behandling av pulmonell arteriell hypertension (t ex ambrisentan, iloprost) har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Försiktighet rekommenderas därför i fall av samtidig behandling.

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5 hämmare har inte studerats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.4).

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar vid pulmonell arteriell hypertension tyder på en minskning av clearance för sildenafil och/eller en ökning av den orala biotillgängligheten vid samtidig administrering av CYP3A4-substrat och kombinationen av CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare. Dessa var de enda faktorerna med en statistiskt signifikant påverkan på farmakokinetiken för oralt sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Exponering för sildenafil hos patienter som fick CYP3A4-substrat eller CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare var 43 % respektive 66 % högre, jämfört med patienter som inte tog någon medicin i denna läkemedelsgrupp. Sildenafilexponeringen var femfaldigt högre vid en oral dos på 80 mg tre gånger dagligen jämfört med exponeringen vid en oral dos på 20 mg tre gånger dagligen. Denna skillnad i koncentration täcker den ökning av sildenafilexponering som observerats i specifikt designade interaktionsstudier med CYP3A4-hämmare (förutom de mest potenta CYP3A4-hämmarna t ex ketokonazol, itraconazol, ritonavir).

CYP3A4-inducerare verkade ha en betydande inverkan på farmakokinetiken för oralt sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Detta bekräftades i *in vivo* interaktionsstudien med CYP3A4-induceraren bosentan.

Samtidig behandling av bosentan (som är en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19) 125 mg två gånger dagligen med oralt sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) vid åtföljande behandling under 6 dagar hos friska frivilliga, resulterade i en 63 % -ig minskning av sildenafil AUC. En populationsfarmakokinetisk analys av data för sildenafil från vuxna patienter med PAH i kliniska prövningar, bland annat en 12 veckor lång studie som utvärderade säkerheten och effekten av 20 mg sildenafil som gavs oralt tre gånger dagligen i tillägg till en stabil dos bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen), indikerade en minskning av sildenafilexponeringen vid samtidig administrering med bosentan, vilket liknar observationer som gjorts bland friska frivilliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Effekten av sildenafil bör kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar potenta CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört och rifampicin.

HIV proteashämmaren ritonavir är en mycket potent hämmare av P450. Samtidig administrering av ritonavir vid steady state (500 mg två gånger dagligen) och oralt sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en fyrfaldig ökning av C_{max} (300 %) och en elvafaldig ökning av plasma AUC (1000 %). Efter 24 timmar var plasmanivåerna av sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med ca 5 ng/ml när sildenafil administrerats ensamt. Dessa data överensstämmer med ritonavirs påtagliga effekter på ett flertal P450 substrat. Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är samtidig administrering av sildenafil med ritonavir kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).

Saquinavir är en HIV proteashämmare som hämmar CYP3A4. Samtidig administrering av saquinavir vid steady state (1200 mg, tre gånger dagligen) och oralt sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av både C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil hade ingen effekt på saquinavirs farmakokinetik. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2.

När en engångsdos på 100 mg oralt sildenafil gavs tillsammans med erytromycin (500 mg två gånger dagligen i 5 dagar), som är en måttlig CYP3A4-hämmare, ökade AUC med 182 % för sildenafil vid steady state. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2. Hos friska frivilliga män visades att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) inte hade någon effekt på AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastighet eller halveringstid för oralt sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metaboliter. Inga dosjusteringar krävs. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hämmare och en ospecifik hämmare av CYP3A4, orsakade en 56 % -ig ökning i plasmakoncentrationen för sildenafil när det gavs samtidigt med oralt sildenafil (50 mg) till friska frivilliga. Inga dosjusteringar krävs.

De mest potenta CYP3A4-hämmarna såsom ketokonazol och itraconazol förväntas ha liknande effekter som ritonavir (se avsnitt 4.3). CYP3A4-hämmare såsom klaritromycin, telitromycin och nefazodon förväntas ha en effekt mittemellan den för ritonavir och CYP3A4-hämmare såsom saquinavir eller erytromycin, en sjuftalig ökning är förväntad. Därför rekommenderas dosjustering när man använder CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

Den populationsfarmakokinetiska analysen av patienter med pulmonell arteriell hypertension som erhöll oralt sildenafil antydde att samtidig behandling av beta-blockerare i kombination med CYP3A4-substrat kan resultera i en ytterligare ökning av sildenafil jämfört med behandling med enbart CYP3A4-substrat.

Grapefruktjuice är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen och kan ge måttliga öknings i plasmanivåerna av oralt sildenafil. Inga dosjusteringar krävs men samtidig användning av sildenafil och grapefruktjuice rekommenderas inte.

Enstaka doser av antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påverkade inte biotillgängligheten för oralt sildenafil.

Samtidig administrering av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg and levonorgesterel 150 µg) påverkade inte farmakokinetiken av oralt sildenafil.

Nicorandil är en hybrid av en kaliumkanalöppnare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med sildenafil (se avsnitt 4.3).

Effekter av oralt sildenafil på andra läkemedel

In vitro studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450 isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Det finns inga data beträffande interaktion mellan sildenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Inga signifikanta interaktioner påvisades när oralt sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka båda metaboliseras av CYP2C9.

Oralt sildenafil hade ingen signifikant effekt på atorvastatinexponeringen (AUC ökade 11 %), vilket antyder att sildenafil inte har någon kliniskt relevant effekt på CYP3A4.

Inga interaktioner observerades mellan sildenafil (100 mg oral engångsdos) och acenokumarol.

Oralt sildenafil (50 mg) potentierte inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Oralt sildenafil (50 mg) potentierte inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholnivå i blod på, i medeltal, 80 mg/dl.

I en studie på friska frivilliga visade oralt sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) en 50 % -ig ökning av bosentan AUC (125 mg två gånger dagligen). En populationsfarmakokinetisk analys av data från en studie på vuxna patienter med PAH som fick bakgrundsbehandling med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen) indikerade en ökning av AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) för bosentan vid samtidig administrering med sildenafil vid steady-state (20 mg tre gånger dagligen), vilket var lägre än vad som uppvisats bland friska frivilliga vid samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I en specifik interaktionsstudie där oralt sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, sågs en ytterligare sänkning av systoliskt blodtryck i liggande på 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa ytterligare blodtryckssänkningar var i samma storleksordning som dem som sågs när enbart sildenafil gavs till friska frivilliga försökspersoner.

I tre specifika interaktionsstudier gavs alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och oralt sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabila på doxazosinbehandling. I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symptomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och svimningskänsla, men inte synkopé. Samtidig behandling med sildenafil till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare kan leda till att känsliga patienter får symptomgivande blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sildenafil (100 mg oral engångsdos) påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för HIV proteashämmaren saquinavir, som är ett CYP 3A4-substrat/hämmare.

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av kväveoxid-donatorer eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive sildenafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Oralt sildenafil hade ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmanivåerna av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg och levonorgestrel 150 µg).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av avsaknad av data för Revatio till gravida kvinnor, rekommenderas inte Revatio till fertila kvinnor om inte lämpliga preventivmedel också används.

Graviditet

Det finns inga data från användning av sildenafil till gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling. Studier på djur har visat toxicitet avseende postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

På grund av otillräckliga data skall Revatio inte användas av gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Inga adekvata och väl kontrollerade studier på ammande kvinnor har utförts. Data från en ammande kvinna visade att sildenafil och dess aktiva metabolit N-desmetylsildenafil utsöndras i bröstmjolk i mycket låga halter. Det finns inga kliniska data vad gäller biverkningar hos spädbarn som ammas, men de mängder som intas förväntas inte orsaka några biverkningar. Förskrivaren ska noga bedöma moderns kliniska behov av sildenafil och eventuella biverkningar på det ammade barnet.

Fertilitet

Preklinisk data har inte påvisat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Revatio har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på Revatio innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och synrubbing har rapporterats i kliniska prövningar med sildenafil

4.8 Biverkningar

Biverkningar som uppkommer efter intravenös administrering av Revatio är liknande de som ses vid oral användning. Då det finns begränsad data från intravenös användning av Revatio och då farmakokinetiska modeller förutsäger att 20 mg oral formulering och 10 mg intravenös formulering ger liknande plasmaexponering, stödjer sig säkerhetsinformationen för intravenöst Revatio på den för oralt Revatio.

Intravenös användning

En dos om 10 mg Revatio injektionsvätska, lösning, förutses ge en total exponering av fri sildenafil och dess N-desmetyl-metabolit vars sammanslagna farmakologiska effekt är jämförbar med den av 20 mg oral dos.

Den öppna, endos-studien A1481262 genomfördes på en klinik för att utvärdera säkerheten, tolerabiliteten samt farmakokinetiken av en intravenös dos av sildenafil (10 mg) administrerad som en bolusdos till försökspersoner med pulmonell arteriell hypertension (PAH) som redan var stabila på oral behandling med Revatio 20 mg tre gånger dagligen.

Totalt 10 försökspersoner med PAH inkluderades och avslutade studien. Den genomsnittliga posturala förändringen i systoliskt och diastoliskt blodtryck var över tiden liten (< 10 mmHg) och återgick mot ursprungsvärdet efter 2 timmar. Inga symtom på hypotension var associerade med dessa förändringar. Den genomsnittliga förändringen i hjärtfrekvens var ej kliniskt signifikant. Två försökspersoner upplevde totalt 3 biverkningar (rodnad, gasbildning samt värmevallning). En allvarlig biverkning, ventrikelflimmer och död 6 dagar efter sista dos, förekom hos en försöksperson med allvarlig ischemisk kardiomyopati. Biverkningen bedömdes inte vara relaterad till studieläkemedlet.

Oral administrering

I den placebo-kontrollerade studien av Revatio vid pulmonell arteriell hypertension randomiserades och behandlades totalt 207 patienter med oralt Revatio 20 mg, 40 mg eller 80 mg tre gånger dagligen och 70 patienter randomiserades till placebo. Behandlingstiden var 12 veckor. Den totala frekvensen av patienter behandlade med sildenafil som avbröt behandlingen vid doser om 20 mg, 40 mg och 80

mg tre gånger dagligen var 2,9 %, 3,0 % respektive 8,5 % jämfört med 2,9 % vid placebo. Av de 277 personer som behandlades i studien övergick 259 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade dosen på 20 mg tre gånger dagligen) gavs och efter 3 år fick 87 % av de 183 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I en placebo-kontrollerad studie av Revatio, som ett komplement till intravenös epoprostenol vid pulmonell arteriell hypertension, behandlades totalt 134 patienter med oralt Revatio (genom en fix titrering med start från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) och epoprostenol och 131 patienter behandlades med placebo och epoprostenol. Behandlingstiden var 16 veckor. Den totala frekvensen av avbruten behandling hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter på grund av biverkningar var 5,2 % jämfört med 10,7 % hos placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Nyligen rapporterade biverkningar, som förekommer mer frekvent i sildenafil/epoprostenol gruppen, var okulär hyperemi, dimsyn, nästäppa, nattliga svettningar, ryggvärk och muntorrhet. De kända biverkningarna huvudvärk, blodvallningar, smärta i extremiteter och ödem noterades mer frekvent hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter jämfört med placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Av de personer som avslutade den initiala studien, ingick 242 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen gavs och efter 3 år fick 68 % av 133 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I de två placebo-kontrollerade studierna med oralt Revatio var biverkningarna generellt milda till måttliga i svårhetsgrad. De vanligaste biverkningarna som rapporterades ($\geq 10\%$) för Revatio jämfört med placebo var huvudvärk, blodvallningar, dyspepsi, diarré och värk i extremiteter.

Lista över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som förekommer hos $>1\%$ av de patienter som behandlades med Revatio och som var mer frekventa ($>1\%$ skillnad) för Revatio i den pivotala studien eller i den kombinerade datasammanställningen från de båda placebokontrollerade studierna vid pulmonell arteriell hypertension vid orala doser på 20, 40 eller 80 mg tre gånger dagligen, efter klass- och frekvensgruppering (mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)). Inom varje frekvensgruppering presenteras varje biverkning i fallande allvarlighetsgrad. Rapporter från händelser efter godkännandet är inkluderade i kursivstil.

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	celluliter, influensa, bronkit, sinuit, rinit, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi
Metabolism och nutrition	
Vanliga	vätskeretention
Psykiska störningar	
Vanliga	sömnsvårigheter, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
Ögon	
Vanliga	retinalblödning, synnedbättring, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi
Mindre vanliga	minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsockklusion*, synfältsstörningar*</i>

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>plötsligt hörselbortfall</i>
Blodkärl	
Mycket vanliga	blodvallningar
Ingen känd frekvens	<i>hypotension</i>
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	
Vanliga	näsblod, hosta, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, dyspepsi
Vanliga	gastrit, gastroesofagal reflux, hemorrojder, utspändhet i buken, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	alopeci, erytem, nattliga svettningar
Ingen känd frekvens	<i>hudutslag</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	värk i extremiteter
Vanliga	myalgi, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	blödning i penis, blod i sädesvätska, gynekomasti
Ingen känd frekvens	<i>priapism, ökad erektion</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	feber

*Dessa biverkningar har rapporterats hos patienter som tar sildenafil för behandling av manlig erektil dysfunktion (MED).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska, frivilliga med orala doser upp till 800 mg, liknade biverkningarna dem som observerades vid lägre doser, men incidens och svårighetsgrad ökade. Vid orala engångsdoser på 200 mg ökade frekvensen av biverkningar (huvudvärk, blodvallningar, yrsel, dyspepsi, nästäppa och synrubbing).

Vid överdosering ska sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte påskynda clearance, eftersom sildenafil är plasmaproteinbundet i hög grad och inte utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Medel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE03

Verkningsmekanism

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cGMP. Förutom att enzymet finns i corpus cavernosum i penis, finns PDE5 också i lungkärlsväggarnas muskulatur. Sildenafil ökar på så sätt cGMP i lungkärlens glatta muskelceller vilket resulterar i avslappning. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension kan detta leda till vasodilatation av lungkärlen och, i mindre utsträckning, generell vasodilatation.

Farmakodynamiska effekter

In vitro studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i fototransduktionen i retina. Selektiviteten är 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil mer än 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, som är den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktiliteten.

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av systemiska blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger några kliniska effekter. Efter en upprepad oral dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med systemisk hypertension var den genomsnittliga förändringen från basvärdet i systoliskt och diastoliskt blodtryck sänkt 9,4 mmHg respektive 9,1 mmHg. Efter en upprepad oral dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension observerades mindre effekt på blodtrycket (en minskning av både systoliskt och diastoliskt tryck på 2 mmHg). Vid den rekommenderade orala dosen om 20 mg tre gånger dagligen sågs ingen reduktion av systoliskt eller diastoliskt tryck.

Orala engångsdoser av sildenafil upp till 100 mg hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt relevanta effekter på EKG. Inga kliniskt relevanta effekter på EKG rapporterades efter upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension.

I en studie av de hemodynamiska effekterna av en enstaka oral 100 mg dos av sildenafil hos 14 patienter med svår koronarartärsjukdom (CAD) (>70 % stenosis av åtminstone ett koronarkärl) minskade medelvärdet för systoliskt och diastoliskt viloblodtryck med 7 % respektive 6 % jämfört med utgångsvärdet. Medelvärdet av det pulmonella systoliska blodtrycket minskade med 9 %. Sildenafil hade ingen effekt på hjärtminutvolymen och försämrade inte blodflödet genom förträngda koronarartärer.

Vid test med Farnsworth-Munsell 100 hue test sågs milda och övergående skillnader i färgdiskriminering (blått/grönt) hos vissa individer en timme efter intag av en 100 mg dos. Inga effekter påvisades två timmar efter dosintag. Mekanismen för denna ändring i färgdiskriminering är sannolikt en inhibering av PDE6, som är inblandad i fototransduktionkaskaden i retina. Sildenafil har ingen effekt på synskärpa eller kontrastkänslighet. I en mindre placebokontrollerad studie av patienter som hade dokumenterad tidig åldersrelaterad makuladegeneration (n=9), visade sildenafil (engångsdos, 100 mg) inga signifikanta förändringar i syntest som gjordes (synskärpa, Amslerkort, färgdiskriminering med trafikljussimulator, Humphrey perimenter och fotostress).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av intravenöst sildenafil hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En dos om 10 mg Revatio injektionsvätska, lösning, förutses ge en total exponering av fri sildenafil och dess N-desmetyl-metabolit vars sammanslagna effekt är jämförbar med den av 20 mg oral dos. Detta baseras enbart på farmakokinetisk data (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Konsekvenserna av den efterföljande lägre exponeringen av N-desmetyl-metaboliten observerad efter

upprepad intravenös administrering av Revatio har inte dokumenterats. Inga kliniska studier har utförts för att visa att dessa formuleringar har jämförbar verkan.

Den öppna, endos-studien A1481262 genomfördes på en klinik för att utvärdera säkerheten, tolerabiliteten samt farmakokinetiken av en intravenös dos av sildenafil (10 mg) administrerad som en bolusdos till försökspersoner med pulmonell arteriell hypertension (PAH) som redan var stabila på oral behandling med Revatio 20 mg tre gånger dagligen.

Totalt 10 försökspersoner med PAH inkluderades och avslutade studien. Åtta försökspersoner tog bosentan och en försöksperson to treprostnil som tillägg till bosentan och Revatio. Efter dosering registrerades sittande och stående blodtryck samt hjärtfrekvens efter 30, 60, 120, 180 och 360 minuter. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen vid sittande blodtryck var störst efter 1 timme, -9,1 mmHg (SD ±12,5) och -3,0 mmHg (SD ±4,9) för systoliskt respektive diastoliskt blodtryck. Den genomsnittliga posturala förändringen i systoliskt och diastoliskt blodtryck över tiden var liten (< 10 mmHg) och återgick mot ursprungsvärdet efter 2 timmar.

Effekt av oralt sildenafil hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 278 patienter med primär pulmonell hypertension, PAH associerad med bindvävssjukdom och PAH som följd av operation av medfött hjärtfel. Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre gånger dagligen. Av de 278 randomiserade patienterna fick 277 patienter minst en dos studieläkemedel. Studiepopulationen bestod av 68 (25 %) män och 209 (75 %) kvinnor med en medelålder på 49 år (intervall: 18-81 år) och ett ursprungsvärde vid 6-minuters gångtest på en sträcka mellan 100 och 450 meter (medel: 344 m). 175 inkluderade patienter (63 %) hade diagnosen primär pulmonell hypertension, 84 (30 %) diagnostiserades som PAH associerad med bindvävssjukdom och 18 (7 %) av patienterna diagnostiserades som PAH till följd av operation av medfött hjärtfel. De flesta patienterna var i WHO's funktionsklass II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med medelutgångsvärde vid 6-minuters gångtest på 378 meter respektive 326 meter; färre patienter var klass I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) vid studiestarten. Patienter med en vänsterkammarejektionsfraktion på <45 % eller vänsterkammarejektionsfraktion på <0,2 studerades ej.

Sildenafil (eller placebo) adderades till patienternas grundbehandling, vilken kunde inkludera en kombination av antikoagulantia, digoxin, kalciumkanalblockerare, diuretika eller syrgas. Användningen av prostacyclin, prostacyclinanaloger och endotelinreceptorantagonister var inte tillåten som tillägssterapi, ej heller arginintillägg. Patienter som tidigare sviktat i bosentanbehandling var exkluderade från studien.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 12. En statistiskt signifikant ökning av 6MWD observerades i alla 3 dosgrupper av sildenafil jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad ökning av 6MWD var 45 meter ($p<0,0001$), 46 meter ($p<0,0001$) och 50 meter ($p<0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Det var ingen signifikant skillnad i effekt mellan sildenafildoserna. För patienter med ett utgångsvärde om 6MWD < 325 meter observerades förbättrad effektivitet vid högre doser (placebokorrigerad förbättring om 58 meter, 65 meter och 87 meter för 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen).

Vid analys utifrån WHO's funktionsklass, sågs en statistisk signifikant ökning av 6MWD i behandlingsgruppen sildenafil 20 mg. Den observerade, placebokorrigerade ökningen för klass II och klass III var 49 meter ($p=0,0007$) respektive 45 meter ($p=0,0031$).

Förbättringen av 6MWD visade sig efter 4 veckors behandling och denna effekt kvarstod vid vecka 8 och 12. Resultaten överensstämde i huvudsak inom följande subgrupper: etiologi (primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom), WHO's funktionsklass, kön, ras, lokalisering, medel-PAP och PVRI.

Patienter med alla sildenafilosor uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) och pulmonell vaskulär resistens (PVR) jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad behandlingseffekt var -2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) och -5,1 mmHg (p<0,0001) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Placebokorrigerad behandlingseffekt av PVR var -178 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0051), -195 dyne.sec/cm⁵ (p=0,0017) och -320 dyne.sec/cm⁵ (p<0,0001) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Den procentuella minskningen i PVR (11,2 %, 12,9%, 23,3%) var proportionellt större än minskningen i systemisk vaskulär resistans (SVR) (7,2 %, 5,9%, 14,4%) vid 12 veckor för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Sildenafilens effekt på mortalitet är inte känd.

Ett större procentantal patienter på varje styrka av sildenafil (dvs. 28 %, 36 % och 42 % av patienterna som fick sildenafil 20 mg, 40 mg samt 80 mg tre gånger dagligen) visade en förbättring med åtminstone en WHO funktionsklass vid vecka 12 jämfört med placebo (7 %). Respektive odds-ratio var 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) och 5,75 (p<0,0001).

Långtidsöverlevnadsdata i den naiva populationen

Patienter som deltog i den pivotala studien för oral administrering var kvalificerade att inkluderas i en långtidsuppföljande, öppen studie. Efter 3 år fick 87 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 207 patienter behandlades med Revatio i den pivotala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 96 %, 91 % respektive 82 %. Överlevnad för patienter med WHO funktionsklass II vid baseline vid 1, 2 och 3 år var 99 %, 91 % respektive 84 % och för patienter med WHO funktionsklass III vid baseline 94 %, 90 % respektive 81 %.

Effekt av oralt sildenafil hos vuxna patienter med PAH (vid användning i kombination med epoprostenol)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 267 patienter med PAH som stabiliserats på intravenös epoprostenol. PAH patienterna inklusive de med primär pulmonell arteriell hypertension (212/267, 79 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (55/267, 21 %). De flesta patienter var WHO Funktionsklass II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %); färre patienter var Klass I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) vid studiestarten; några få patienter (5/267, 2 %) var WHO's funktionsklass okänd. Patienter randomiserades till placebo eller sildenafil (genom en fix titrering som startade från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) vid samtidig användning av intravenös epoprostenol.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka vid vecka 16. En statistiskt signifikant ökning av 6-minuters gångsträcka observerades av sildenafil jämfört med placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade ökningen av gångsträckan var 26 meter till sulfenafils favör (95 % CI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). För patienter med en gångsträcka på ≥ 325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 38,4 meter till sulfenafils favör; för patienter med en gångsträcka på <325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 2,3 meter i placebo's favör. Hos patienter med primär PAH var behandlingseffekten 31,1 meter jämfört med 7,7 meter för patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom. Skillnaden i resultaten mellan de randomiserade subgrupperna kan ha uppstått händelsevis med tanke på den begränsade patientpopulationen.

Patienter på sildenafil uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) jämfört med dem som fick placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade behandlingseffekt på -3,9 mmHg observerades i sulfenafils favör (95 % CI: -5,7, -2,1) (p=0,00003). Tid till klinisk försämring var en sekundär endpoint och definierades som tid från randomisering till första händelse av klinisk försämring (död, lungtransplantation, påbörjad behandling med bosentan eller klinisk försämring som krävde förändrad behandling med epoprostenol). Behandling med sildenafil fördröjde signifikant tiden till klinisk försämring av PAH jämfört med placebo (p=0,0074). I gruppen som erhöll placebo upplevde 23 patienter (17,6 %) en klinisk försämring jämfört med 8 patienter (6,0 %) i gruppen som erhöll sildenafil.

Långtidsöverlevnadsdata i studien med bakgrundsbehandling med epoprostenol

Patienter som deltog i studien med epoprostenol som tilläggsbehandling var kvalificerade till en långtidsuppföljande, öppen studie. Vid 3 år erhöll 68 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 134 patienter behandlades med Revatio i den initiala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 92 %, 81 % respektive 74 %.

Säkerhet och effekt hos vuxna patienter med PAH (vid kombination med bosentan)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 103 patienter med PAH som hade behandlats med bosentan under minst tre månader. Bland PAH-patienterna fanns både primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Patienterna randomiserades till placebo eller sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) i kombination med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen). Primär endpoint för effekt var förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid vecka 12. Resultaten indikerar att det inte finns någon signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid en jämförelse mellan 20 mg sildenafil och placebo (13,62 m (95% CI: -3,89 till 31,12) respektive 14,08 m (95% CI: -1,78 till 29,95)).

Skillnader för 6 minuters gångsträcka observerades mellan patienter med primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. För patienter med primär PAH (67 patienter) var den genomsnittliga förändringen från baseline 26,39 m (95% CI: 10,70 till 42,08) och 11,84 m (95% CI: -8,83 till 32,52) för grupperna med sildenafil och placebo. För patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom (36 patienter) var de genomsnittliga förändringarna från baseline -18,32 m (95% CI: -65,66 till 29,02) respektive 17,50 m (95% CI: -9,41 till 44,41) för grupperna med sildenafil och placebo.

Biverkningarna var i allmänhet liknande mellan de två behandlingsgrupperna (sildenafil plus bosentan jämfört med enbart bosentan), och de stämde överens med den kända säkerhetsprofilen för användning av sildenafil som monoterapi (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrik population

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med två armar och parallella grupper utfördes på 59 nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd (PPHN) eller hypoxisk andningsinsufficiens (HRF) och med risk för PPHN med oxygeneringsindex (OI) > 15 och < 60. Det primära syftet var att utvärdera effekten och säkerheten för IV sildenafil som tillsätts till inhalerad kväveoxid (iNO) jämfört med enbart iNO.

De ko-primära effektmått var frekvensen av behandlingssvikt, vilken definierades som behovet av ytterligare behandling riktad mot PPHN, behov av extrakorporeal membranoxygnering (ECMO) eller dödsfall under studien, samt tiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet för patienter utan behandlingssvikt. Skillnaden i frekvensen av behandlingssvikt var inte statistiskt signifikant mellan de två behandlingsgrupperna (27,6 % och 20,0 % i gruppen med iNO + IV sildenafil respektive i gruppen med iNO + placebo). För patienter utan behandlingssvikt var mediantiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet densamma, ungefär 4,1 dagar, för båda behandlingsgrupperna.

Behandlingsframkallade biverkningar och allvarliga biverkningar rapporterades hos 22 (75,9 %) respektive 7 (24,1 %) personer i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och hos 19 (63,3 %) respektive 2 (6,7 %) personer i gruppen som fick iNO + placebo. De vanligaste behandlingsframkallade biverkningarna som rapporterades var hypotoni (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi och läkemedelsutsättningsyndrom (4 [13,8 %] personer var) och bradykardi (3 [10,3 %] personer) i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och pneumotorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ödem, hyperbilirubinemi, ökning av C-reaktivt protein samt hypotoni (3 [10,0 %] personer var) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten för sildenafil är 41 % (range 25-63 %). I studie A1481262 observerades värden på C_{max} , CL och AUC (0-8) vara 248 ng/ml, 30,3 l/h respektive 330 ng h/ml. C_{max} samt AUC (0-8) för N-desmetyl-metaboliten var 30,8 ng/ml respektive 147 ng h/ml.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter peroral dosering på 20 mg tre gånger dagligen blir medelvärdet för den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil ungefär 113 ng/ml vid steady state. Sildenafil och dess huvudsakliga cirkulerande N-desmetyl-metabolit är plasmaproteinbundna till ungefär 96 %. Proteinbindningen är oberoende av totala läkemedelskoncentrationen.

Biotransformation

Sildenafil elimineras till övervägande del av de hepatiska mikrosomala isoenzymerna CYP3A4 (huvudsaklig väg) samt CYP2C9 (i mindre omfattning). Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten härrör från N-desmetylering av sildenafil. Denna metabolit har en selektivitetsprofil för fosfodiesteras liknande sildenafil och en *in vitro* aktivitet för PDE5 på cirka 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension är plasmakoncentrationen av N-desmetylmetaboliten ungefär 72 % jämfört med sildenafil efter 20 mg oralt tre gånger dagligen (vilket innebär ett bidrag med 36 % till sildenafil farmakologiska effekt). Den påföljande betydelsen för effektiviteten är okänd. Hos friska frivilliga var plasmanivåerna av N-desmetyl-metaboliten signifikant lägre efter en intravenös dosering jämfört med de observerade efter oral dosering. Vid steady state var plasmakoncentrationsnivåer av N-desmetyl-metaboliten ungefärligen 16 % jämfört med sildenafil efter intravenös dosering respektive 61% efter oral dosering.

Eliminering

Total clearance för sildenafil är 41 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på 3-5 timmar. Efter antingen peroral eller intravenös administrering, utsöndras sildenafil som metaboliter huvudsakligen i feces (cirka 80 % av given peroral dos) och i mindre utsträckning i urinen (cirka 13 % av given peroral dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Äldre, friska, frivilliga (65 år eller äldre) hade ett minskat clearance av sildenafil vilket resulterade i cirka 90 % högre plasmakoncentrationer av sildenafil och den aktiva N-desmetylmetaboliten jämfört med koncentrationerna hos yngre friska frivilliga (18-45 år). Motsvarande ökning i fri plasmakoncentration av sildenafil var cirka 40 % p.g.a åldersrelaterad skillnad i plasma-proteinbindning.

Njurinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30 –80 ml/min), var farmakokinetiken av sildenafil efter en peroral 50 mg engångsdos inte förändrad. Hos frivilliga med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC och C_{max} med i medeltal 100 % respektive 88 % jämfört med åldersmatchade frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC och C_{max} signifikant för N-desmetylmetaboliten med 200 % respektive 79 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion.

Leverinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh klass A och B), var clearance för sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (85 %) och C_{max} (47 %) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Därtill var AUC- och C_{max} -värden för N-desmetylmetaboliten signifikant ökade med 154 % respektive 87 % hos cirrotiska personer jämfört

med personer med normal leverfunktion. Sildenafil's farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension var medelkoncentrationen vid steady state 20-50 % högre inom den undersökta orala dosvidden 20-80 mg tre gånger dagligen jämfört med friska frivilliga. C_{\min} var dubbelt så hög som hos friska frivilliga. Båda observationerna tyder på en lägre clearance och/eller en högre oral biotillgänglighet av sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter avseende fertilitet och utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I studier i rått sågs hos avkomman, som exponerats pre- och postnatalet då moderdjuren behandlats med 60 mg/kg sildenafil, en minskad kullstorlek, en lägre vikt dag 1 och en minskad överlevnad dag 4. Effekter i icke-kliniska studier sågs endast vid exponeringar motsvarande ca 50 gånger dem som förväntas för människa vid 10 mg intravenös administrering tre gånger dagligen, vilket är avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha en begränsad klinisk relevans.

Det förekom inga oönskade händelser hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer med möjlig relevans vid klinisk användning som inte också observerats under klinisk prövning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukos

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller intravenösa spädningsvätskor förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller en 20 ml klar, injektionsflaska av glas (typ I) med en klorobutylgummipropp och en aluminium försegling.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kräver ingen spädning eller blandning före användning.

En 20 ml injektionsflaska innehåller 10 mg sildenafil (i form av citrat). Den rekommenderade dosen om 10 mg kräver en administrerad volym om 12,5 ml som en intravenös bolusinjektion.

Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har visats med följande spädningsvätskor:

5 % glukoslösning
Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
Ringer-laktat lösning
5 % glukos/0.45% natriumkloridlösning
5 % glukos/Ringer-laktat lösning
5 % glukos/20 mmol/L kaliumkloridlösning

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/318/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 oktober 2005

Datum för förnyat godkännande: 23 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2020

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på hemsida <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revatio 10 mg/ml pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller varje ml oral suspension 10 mg sildenafil (som citrat)

En flaska färdigberedd oral suspension (112 ml) innehåller 1,12 g sildenafil (som citrat)

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml oral suspension innehåller 250 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension

Vitt till benvitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

För att förbättra kapaciteten vid ansträngning hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension i WHO's funktionsklass II och III. Effekt har visats vid primär pulmonell hypertension och pulmonell hypertension associerad med bindvävssjukdom.

Pediatrik population

Behandling av barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med pulmonell arteriell hypertension. Effekt mätt som förbättrad kapacitet vid ansträngning eller förbättrad pulmonell hemodynamik har visats vid primär pulmonell hypertension och pulmonell hypertension relaterad till medfödd hjärtsjukdom (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen bör endast initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell arteriell hypertension. I händelse av klinisk försämring trots behandling med Revatio bör alternativa behandlingar övervägas.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 20 mg tre gånger dagligen. Läkare ska råda sina patienter som glömmer att ta Revatio att ta en dos så snart som möjligt och sedan fortsätta med normal dosering. Patienter ska inte ta dubbel dos för att kompensera för den missade dosen.

Pediatrik population (1 år till 17 år)

För barn i åldrarna 1 år till 17 år är den rekommenderade dosen för patienter som väger ≤ 20 kg 10 mg (1 ml färdigberedd suspension) tre gånger om dagen och för patienter som väger > 20 kg 20 mg (2 ml färdigberedd suspension) tre gånger om dagen. Högre doser än de rekommenderade bör inte användas hos barn med PAH (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

För beredningsinstruktioner av läkemedlet före användning se avsnitt 6.6.

Patienter med annan medicinering

I allmänhet bör dosjusteringar endast administreras efter noggrann nytta/risk-utvärdering. En sänkning av dosen till 20 mg två gånger dagligen bör övervägas när sildenafil ges till patienter som samtidigt får CYP3A4-hämmare såsom erytromycin eller saquinavir. Dosreduktion till 20 mg en gång dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med mer potenta CYP3A4-hämmare som klaritromycin, telitromycin och nefazodon. För användning av sildenafil tillsammans med de mest potenta CYP3A4-hämmarna, se avsnitt 4.3. Dosjusteringar för sildenafil kan behövas vid samtidig administrering med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter. Klinisk effekt mätt vid 6 minuters gång kan vara mindre hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion, inkluderande svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min). En dosreduktion till 20 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Nedsatt leverfunktion

Initial dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). En dosreduktion till 20 mg två gånger dagligen bör efter en noggrann utvärdering av nytta-risk övervägas bara om behandlingen inte tolereras väl.

Revatio är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrik population (barn under 1 år och nyfödda)

Utöver de godkända indikationerna ska sildenafil inte användas hos nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd eftersom riskerna överväger nyttan (se avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av Revatio vid andra tillstånd hos barn yngre än 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Avbrytande av behandling

Begränsade data antyder att ett plötsligt avbrytande av behandling med Revatio inte är associerat med reboundeffekt ledande till försämring av den pulmonella arteriella hypertensionen. För att undvika möjligheten att plötslig klinisk försämring inträffar under utsättande, bör dock en gradvis dosreducering övervägas. Ökad övervakning rekommenderas under utsättningsperioden.

Administreringssätt

Revatio pulver till oral suspension är endast avsedd för oral behandling. Den färdigberedda orala suspensionen (en vit, oral suspension med smak av vindruva) bör tas ungefär med 6 till 8 timmars mellanrum, med eller utan mat.

Skaka flaskan kraftigt i minst 10 sekunder innan den avsedda dosen dras upp.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne, se avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med kväveoxid-donatorer (t ex amylnitrat) eller nitrater i någon form på grund av den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 5.1).

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive sildenafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Kombination med de mest potenta CYP3A4-hämmarna (t ex ketokonazol, itraconazol, ritonavir) (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5 hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Säkerheten för sildenafil har inte studerats i följande sub-grupper av patienter och dess användning är därför kontraindicerad:

Svårt nedsatt leverfunktion,

Nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt,

Svår hypotension (blodtryck <90/50 mmHg) vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Revatio har inte fastställts hos patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (funktionsklass IV). Om den kliniska situationen förvärras bör behandlingar som är rekommenderade vid svårare sjukdomsgrad (t ex epoprostenol) övervägas (se avsnitt 4.2). Nytt/risk-balansen för sildenafil har inte fastställts hos patienter som bedöms som WHO klass I av pulmonell arteriell hypertension.

Studier med sildenafil har genomförts för relaterade former av pulmonell hypertension såsom primär (ideopatisk) pulmonell arteriell hypertension, eller pulmonell arteriell hypertension associerad med bindvävsjukdom eller medfött hjärtfel (se avsnitt 5.1). Användningen av sildenafil vid andra former av PAH rekommenderas inte.

I en långtidsuppföljningsstudie med pediatrika patienter observerades ett ökat antal dödsfall hos patienter som fått högre doser än de rekommenderade. På grund av detta bör högre doser än de rekommenderade inte användas hos pediatrika patienter med PAH (se även avsnitt 4.2 och 5.1).

Retinitis pigmentosa

Säkerheten för sildenafil har inte studerats hos patienter med känd hereditär degenerativ näthinnesjukdom såsom *retinitis pigmentosa* (en minoritet av dessa patienter har en genetiskt betingad rubbning av näthinns fosfodiesteraser) och dess användning är därför inte rekommenderad.

Vasodilaterande effekter

Vid förskrivning av sildenafil ska läkaren noggrant överväga om patienter med vissa bakomliggande tillstånd kan påverkas negativt av sildenafiles milda till måttliga vasodilaterande effekter, t ex patienter med hypotension, patienter med vätskebrist, påtagligt avflödes hinder i vänster kammare eller autonom dysfunktion (se avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära riskfaktorer

Vid uppföljning efter godkännandet av sildenafil vid manlig erektil dysfunktion har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats, vilka haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytmi, cerebrovaskulär blödning, övergående ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Många fall rapporterades ha inträffat under eller kort tid efter sexuell aktivitet och några rapporterades ha inträffat kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

Sildenafil ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller till patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sickle-cell anemi, multipelt myelom eller leukemi).

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid erektion som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas (se avsnitt 4.8).

Vaso-ocklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

Sildenafil bör inte användas till patienter med pulmonell hypertension sekundärt till sickle-cell anemi. I en klinisk studie rapporterades händelser av vaso-ocklusiva kriser med sjukhusvistelse oftare hos patienter som fick Revatio än hos placebo, vilket ledde till att studien avslutades i förtid.

Synstörningar

Fall av synstörningar har rapporterats spontant i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5 hämmare. Fall av icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati, ett ovanligt tillstånd, har rapporterats spontant samt i en observationsstudie i samband med användandet av sildenafil och andra PDE5-hämmare (se avsnitt 4.8).

Vid händelse av plötslig synstörning ska behandling med Revatio avbrytas omedelbart och alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.3).

Alfa-receptorblockerare

Försiktighet rekommenderas när sildenafil ges till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare, eftersom samtidig behandling kan leda till symptomgivande blodtryckssänkning hos känsliga patienter (se avsnitt 4.5). För att minimera risken för att utveckla postural hypotension bör patienterna vara hemodynamiskt stabila med alfa-receptorblockerare före sildenafilbehandling påbörjas. Läkaren bör informera patienterna om vad de ska göra om symptom på postural hypotension uppstår.

Blödningsrubbningar

Studier med humana trombocyter tyder på att sildenafil potentierar den antiaggregerande effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Det finns ingen information angående säkerhet vid administrering av sildenafil till patienter med blödningsrubbningar eller aktivt peptiskt ulcus. Sildenafil ska därför ges till dessa patienter först efter noggrann utvärdering av risk/nyttan.

Vitamin K-antagonister

Hos patienter med arteriell hypertension kan det finnas en ökad risk för blödning vid insättande av sildenafil till dem som redan använder Vitamin K-antagonister, särskilt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension orsakad av bindvävssjukdom.

Veno-ocklusiv sjukdom

Det finns inga tillgängliga data där sildenafil givits till patienter med pulmonell arteriell hypertension associerad med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Fall av livshotande lungödem har dock rapporterats med vasodilatorer (huvudsakligen prostacyclin) vid användning hos dessa patienter. Skulle tecken på lungödem uppträda när sildenafil tas av patienter med pulmonell hypertension, bör följaktligen risken för associerad veno-ocklusiv sjukdom tas i beaktande.

Fruktosintolerans

Pulvret innehåller sorbitol. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Användning av sildenafil tillsammans med bosentan

Effekt har inte entydigt visats för patienter som sedan tidigare behandlas med bosentan (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5-hämmare, inklusive Viagra, har inte studerats hos patienter med PAH och sådan samtidig administrering rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro studier

Metabolismen av sildenafil medieras huvudsakligen av cytokrom P450 (CYP), isoformerna 3A4 (huvudsaklig väg) och 2C9 (i mindre omfattning). Inhibitorer av dessa isoenzymer kan därför reducera clearance för sildenafil och inducerare av dessa isoenzym kan öka clearance för sildenafil. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2 och 4.3.

In vivo studier

Samtidig administrering av oral sildenafil och intravenös epoprostenol har utvärderats (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Effekt och säkerhet för sildenafil administrerat samtidigt med annan behandling av pulmonell arteriell hypertension (t ex ambrisentan, iloprost) har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Försiktighet rekommenderas därför i fall av samtidig behandling.

Säkerhet och effekt för sildenafil administrerat samtidigt med andra PDE5 hämmare har inte studerats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.4).

Populationsfarmakokinetiska analyser av data från kliniska prövningar vid pulmonell arteriell hypertension tyder på en minskning av clearance för sildenafil och/eller en ökning av den orala biotillgängligheten vid samtidig administrering av CYP3A4-substrat och kombinationen av CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare. Dessa var de enda faktorerna med en statistiskt signifikant påverkan på sildenafiles farmakokinetik hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Exponering för sildenafil hos patienter som fick CYP3A4-substrat eller CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare var 43 % respektive 66 % högre, jämfört med patienter som inte tog någon medicin i denna läkemedelsgrupp. Exponeringen av sildenafil var femfaldigt högre vid en dos på 80 mg tre gånger dagligen jämfört med exponeringen vid en dos på 20 mg tre gånger dagligen. Denna skillnad i koncentration täcker den ökning av sildenafil exponering som observerats i specifikt designade interaktionsstudier med CYP3A4 -hämmare (förutom med de mest potenta CYP3A4-hämmarna t ex ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

CYP3A4-inducerare verkade ha en betydande inverkan på sildenafiles farmakokinetik hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Detta bekräftades i *in vivo* interaktionsstudien med CYP3A4-induceraren bosentan.

Samtidig behandling av bosentan (som är en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19) 125 mg två gånger dagligen med sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) vid åtföljande behandling under 6 dagar hos friska frivilliga, resulterade i en 63 % -ig minskning av sildenafil AUC. En populationsfarmakokinetisk analys av data för sildenafil från vuxna patienter med PAH i kliniska prövningar, bland annat en 12 veckor lång studie som utvärderade säkerheten och effekten av 20 mg sildenafil som gavs oralt tre gånger dagligen i tillägg till en stabil dos bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen), indikerade en minskning av sildenafil exponeringen vid samtidig administrering med bosentan, vilket liknar observationer som gjorts bland friska frivilliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Effekten av sildenafil bör kontrolleras noggrant hos patienter som samtidigt tar potenta CYP3A4-inducerare, såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört och rifampicin.

HIV proteashämmaren ritonavir är en mycket potent hämmare av P450. Samtidig administrering av ritonavir vid steady state (500 mg två gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en fyrfaldig ökning av C_{max} (300 %) och en elvafaldig ökning av plasma AUC (1000 %). Efter 24 timmar var plasmanivåerna av sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med ca 5 ng/ml när sildenafil administrerats ensamt. Dessa data överensstämmer med ritonavirs påtagliga effekter på ett flertal P450 substrat. Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är samtidig administrering av sildenafil med ritonavir kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3).

Saquinavir är en HIV proteashämmare som hämmar CYP3A4. Samtidig administrering av saquinavir vid steady state (1200 mg, tre gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av både C_{max} (140 %) och AUC (210 %). Sildenafil hade ingen effekt på saquinavirs farmakokinetik. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2.

När en engångsdos på 100 mg sildenafil gavs tillsammans med erytromycin (500 mg två gånger dagligen i 5 dagar), som är en måttlig CYP3A4-hämmare, ökade AUC med 182 % för sildenafil vid steady state. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2. Hos friska frivilliga män visades att azitromycin (500 mg dagligen i 3 dagar) inte hade någon effekt på AUC, C_{max} , T_{max} , eliminationshastighet eller halveringstid för sildenafil eller dess huvudsakliga cirkulerande metaboliter. Inga dosjusteringar krävs. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450 hämmare och en ospecifik hämmare av CYP3A4, orsakade en 56 % -ig ökning i plasmakoncentrationen för sildenafil när det gavs samtidigt med sildenafil (50 mg) till friska frivilliga. Inga dosjusteringar krävs.

De mest potenta CYP3A4-hämmarna såsom ketokonazol och itraconazol förväntas ha liknande effekter som ritonavir (se avsnitt 4.3). CYP3A4-hämmare såsom klaritromycin, telitromycin och nefazodon förväntas ha en effekt mittemellan den för ritonavir och CYP3A4-hämmare såsom saquinavir eller erytromycin, en sjufaldig ökning är förväntad. Därför rekommenderas dosjustering när man använder CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2).

Den populationsfarmakokinetiska analysen av patienter med pulmonell arteriell hypertension antydde att samtidig behandling av beta-blockerare i kombination med CYP3A4-substrat kan resultera i en ytterligare ökning av sildenafil jämfört med behandling med enbart CYP3A4-substrat.

Grapefruktjuice är en svag hämmare av CYP3A4-metabolismen i tarmväggen och kan ge måttliga ökning i plasmanivåerna av sildenafil. Inga dosjusteringar krävs men samtidig användning av sildenafil och grapefruktjuice rekommenderas inte.

Enstaka doser av antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påverkade inte biotillgängligheten för sildenafil.

Samtidig administrering av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg and levonorgesterel 150 µg) påverkade inte farmakokinetiken av sildenafil.

Nicorandil är en hybrid av en kaliumkanalöppnare och nitrat. På grund av nitratkomponenten har den potential att allvarligt interagera med sildenafil (se avsnitt 4.3).

Effekter av sildenafil på andra läkemedel

In vitro studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450 isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 ($IC_{50} >150 \mu M$).

Det finns inga data beträffande interaktion mellan sildenafil och icke-selektiva fosfodiesterashämmare såsom teofyllin eller dipyridamol.

In vivo studier

Inga signifikanta interaktioner påvisades när sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med

tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka båda metaboliseras av CYP2C9.

Sildenafil hade ingen signifikant effekt på atorvastatinexponeringen (AUC ökade 11 %), vilket antyder att sildenafil inte har någon kliniskt relevant effekt på CYP3A4.

Inga interaktioner observerades mellan sildenafil (100 mg engångsdos) och acenokumarol.

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg).

Sildenafil (50 mg) potentierte inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholnivå i blod på, i medeltal, 80 mg/dl.

I en studie på friska frivilliga visade sildenafil vid steady state (80 mg tre gånger dagligen) en 50 % -ig ökning av bosentan AUC (125 mg två gånger dagligen). En populationsfarmakokinetisk analys av data från en studie på vuxna patienter med PAH som fick bakgrundsbehandling med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen) indikerade en ökning av AUC (20% (95% CI: 9,8-30,8) för bosentan vid samtidig administrering med sildenafil vid steady-state (20 mg tre gånger dagligen), vilket var lägre än vad som uppvisats bland friska frivilliga vid samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I en specifik interaktionsstudie där sildenafil (100 mg) administrerades tillsammans med amlodipin till hypertensiva patienter, sågs en ytterligare sänkning av systoliskt blodtryck i liggande på 8 mmHg. Motsvarande ytterligare sänkning av diastoliskt blodtryck i liggande var 7 mmHg. Dessa ytterligare blodtryckssänkningar var i samma storleksordning som dem som sågs när enbart sildenafil gavs till friska frivilliga försökspersoner.

I tre specifika interaktionsstudier gavs alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabila på doxazosinbehandling. I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symptomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och svimningskänsla, men inte synkopé. Samtidig behandling med sildenafil till patienter som behandlas med en alfa-receptorblockerare kan leda till att känsliga patienter får symptomgivande blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4).

Sildenafil (100 mg, engångsdos) påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för HIV proteashämmaren saquinavir, som är ett CYP 3A4-substrat/hämmare.

Sildenafil har visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater, vilket överensstämmer med dess kända effekt på kväveoxid/cGMP (se avsnitt 5.1). Samtidig administrering av kväveoxid-donatorer eller nitrater i någon form är därför kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive sildenafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Sildenafil hade ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmanivåerna av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 µg och levonorgestrel 150 µg).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av avsaknad av data för Revatio till gravida kvinnor, rekommenderas inte Revatio till fertila kvinnor om inte lämpliga preventivmedel också används.

Graviditet

Det finns inga data från användning av sildenafil till gravida kvinnor. Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet och embryonal/fosterutveckling. Studier på djur har visat toxicitet avseende postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

På grund av otillräckliga data skall Revatio inte användas av gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Inga adekvata och väl kontrollerade studier på ammande kvinnor har utförts. Data från en ammande kvinna visade att sildenafil och dess aktiva metabolit N-desmetylsildenafil utsöndras i bröstmjölk i mycket låga halter. Det finns inga kliniska data vad gäller biverkningar hos spädbarn som ammas, men de mängder som intas förväntas inte orsaka några biverkningar. Förskrivaren ska noga bedöma moderns kliniska behov av sildenafil och eventuella biverkningar på det ammade barnet.

Fertilitet

Preklinisk data har inte påvisat någon speciell risk för människa baserat på konventionella studier av fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Revatio har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på Revatio innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och synrubbing har rapporterats i kliniska prövningar med sildenafil.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning gällande säkerhetsprofilen

I den placebo-kontrollerade studien av Revatio vid pulmonell arteriell hypertension randomiserades och behandlades totalt 207 patienter med Revatio 20 mg, 40 mg eller 80 mg tre gånger dagligen och 70 patienter randomiserades till placebo. Behandlingstiden var 12 veckor. Den totala frekvensen av patienter behandlade med sildenafil som avbröt behandlingen vid doser om 20 mg, 40 mg och 80 mg tre gånger dagligen var 2,9 %, 3,0 % respektive 8,5 % jämfört med 2,9 % vid placebo. Av de 277 personer som behandlades i studien övergick 259 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade dosen på 20 mg tre gånger dagligen) gavs och efter 3 år fick 87 % av de 183 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I en placebo-kontrollerad studie av Revatio, som ett komplement till intravenös epoprostenol vid pulmonell arteriell hypertension, behandlades totalt 134 patienter med Revatio (genom en fix titrering med start från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) och epoprostenol och 131 patienter behandlades med placebo och epoprostenol. Behandlingstiden var 16 veckor. Den totala frekvensen av avbruten behandling hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter på grund av biverkningar var 5,2 % jämfört med 10,7 % hos placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Nyligen rapporterade biverkningar, som förekom mer frekvent i sildenafil/epoprostenol gruppen, var okulär hyperemi, dimsyn, nästäppa, nattliga svettningar, ryggvärk och muntorrhet. De kända biverkningarna huvudvärk, blodvallningar, smärta i extremiteter och ödem noterades mer frekvent hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter jämfört med placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Av de personer som avslutade den initiala studien, ingick 242 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser

upp till 80 mg tre gånger dagligen gavs och efter 3 år fick 68 % av 133 patienterna på studieläkemedel Revatio 80 mg tre gånger dagligen.

I de två placebo-kontrollerade studierna var biverkningarna generellt milda till måttliga i svårhetsgrad. De vanligaste biverkningarna som rapporterades ($\geq 10\%$) för Revatio jämfört med placebo var huvudvärk, blodvallningar, dyspepsi, diarré och värk i extremiteter.

Lista över biverkningar

I tabellen nedan listas biverkningar, som förekom hos $>1\%$ av de patienter som behandlades med Revatio och som var mer frekventa ($>1\%$ skillnad) för Revatio i den pivotala studien eller i den kombinerade datasammanställningen från de båda placebokontrollerade studierna vid pulmonell arteriell hypertension vid doser på 20, 40 eller 80 mg tre gånger dagligen, efter klass- och frekvensgruppering (mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)). Inom varje frekvensgruppering presenteras varje biverkning i fallande allvarlighetsgrad.

Rapporter från händelser efter godkännandet är inkluderade i kursivstil.

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	celluliter, influensa, bronkit, sinuit, rinit, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi
Metabolism och nutrition	
Vanliga	vätskeretention
Psykiska störningar	
Vanliga	sömnsvårigheter, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
Ögon	
Vanliga	retinalblödning, synnedsättning, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi
Mindre vanliga	minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsocklusion*, synfältsstörningar*</i>
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>plötsligt hörselbortfall</i>
Blodkärl	
Mycket vanliga	blodvallningar
Ingen känd frekvens	<i>hypotension</i>
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	
Vanliga	näsblod, hosta, nästäppa
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, dyspepsi
Vanliga	gastrit, gastroesofagal reflux, hemorrojder, utspändhet i buken, muntorrhet

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	alopeci, erytem, nattliga svettningar
Ingen känd frekvens	<i>hudutslag</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	värk i extremiteter
Vanliga	myalgi, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	blödning i penis, blod i sädesvätska, gynekomasti
Ingen känd frekvens	<i>priapism, ökad erektion</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	feber

*Dessa biverkningar har rapporterats hos patienter som tar sildenafil för behandling av manlig erektil dysfunktion (MED).

Pediatrik population

I en placebo-kontrollerad studie av Revatio med patienter i åldern 1 till 17 år med pulmonell arteriell hypertension behandlades total 174 patienter med Revatio tre gånger dagligen, antingen med lågdosregim (10 mg till patienter > 20 kg, inga patienter ≤ 20 kg fick lågdos), medeldosregim (10 mg till patienter ≥ 8-20 kg, 20 mg till patienter ≥ 20-45 kg, 40 mg till patienter > 45 kg) eller högdosregim (20 mg till patienter ≥ 8-20 kg, 40 mg till patienter ≥ 20-45 kg, 80 mg till patienter > 45 mg). Sextio patienter behandlades med placebo.

Biverkningsprofilen som sågs i denna pediatrika studie stämde i stort sett väl med den som setts hos vuxna (se tabell ovan). De vanligaste biverkningarna som uppkom (med en frekvens ≥ 1 %) hos Revatiopatients (kombinerade doser) och med en frekvens > 1 % över placebopatients var pyrexia, övre luftvägsinfektion, (vardera 11,5 %), kräkning (10,9 %), ökad erektion (inkluderande spontana peniserektioner hos manliga försökspersoner) (9,0 %), illamående, bronkit (vardera 4,6 %), faryngit (4,0 %), rinnsnuva (3,4 %) och pneumoni, rinit (vardera 2,9 %).

Av de 234 pediatrika patienter som behandlades i den placebokontrollerade korttidsstudien ingick 220 patienter i den långtidsuppföljande studien. Patienter som fick aktiv sildenafilbehandling fortsatte med samma behandlingsregim, medan patienterna i placebogruppen i korttidsstudien randomiserades på nytt till behandling med sildenafil.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under den tid som korttids- och långtidsstudierna pågick liknade i allmänhet de som observerades i korttidsstudien. De biverkningar som rapporterades hos >10 % av 229 patienter som behandlades med sildenafil (kombinerad dosgrupp, inklusive 9 patienter som inte fortsatte i långtidsstudien) var övre luftvägsinfektion (31 %), huvudvärk (26 %), kräkningar (22 %), bronkit (20 %), faryngit (18 %), pyrexia (17 %), diarré (15 %), samt influensa och näsblod (12 % vardera). De flesta av dessa biverkningar ansågs vara lindriga till måttliga i svårighetsgrad.

Allvarliga biverkningar rapporterades hos 94 (41 %) av de 229 patienter som behandlades med sildenafil. Av dessa 94 patienter som rapporterade allvarliga biverkningar var 14/55 (25,5 %) i lågdosgruppen, 35/74 (47,3 %) i medelhögdosgruppen och 45/100 (45 %) i högdosgruppen. De vanligaste allvarliga biverkningarna med en frekvens på ≥ 1 % hos sildenafilpatienter (kombinerad dos) var pneumoni (7,4 %), hjärtsvikt, pulmonär hypertension (vardera 5,2 %), övre luftvägsinfektion (3,1 %), högerkammarsvikt, gastroenterit (vardera 2,6 %), synkope, bronkit, bronkopneumoni, pulmonär arteriell hypertension (vardera 2,2 %), bröstsmärta, karies (vardera 1,7 %) och kardiogen chock, viral gastroenterit, urinvägsinfektion (vardera 1,3 %).

Följande allvarliga biverkningar ansågs vara behandlingsrelaterade; enterokolit, kramper, hypersensitivitet, stridor, hypoxi, neurosensorisk dövhet och ventrikulär arytm.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I endosstudier på friska, frivilliga med doser upp till 800 mg, liknade biverkningarna dem som observerades vid lägre doser, men incidens och svårighetsgrad ökade. Vid engångsdoser på 200 mg ökade frekvensen av biverkningar (huvudvärk, blodvallningar, yrsel, dyspepsi, nästäppa och synrubbing).

Vid överdosering ska sedvanliga understödande åtgärder vidtagas efter behov. Njurdialys förväntas inte påskynda clearance, eftersom sildenafil är plasmaproteinbundet i hög grad och inte utsöndras i urinen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, Medel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE03

Verkningsmekanism

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cGMP. Förutom att enzymet finns i corpus cavernosum i penis, finns PDE5 också i lungkärlsväggarnas muskulatur. Sildenafil ökar på så sätt cGMP i lungkärlens glatta muskelceller vilket resulterar i avslappning. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension kan detta leda till vasodilatation av lungkärlen och, i mindre utsträckning, generell vasodilatation.

Farmakodynamisk effekt

In vitro studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i fototransduktionen i retina. Selektiviteten är 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil mer än 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, som är den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtraktiliteten.

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av systemiska blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger några kliniska effekter.

Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med systemisk hypertension var den genomsnittliga förändringen från basvärdet i systoliskt och diastoliskt blodtryck sänkt 9,4 mmHg respektive 9,1 mmHg.

Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension observerades mindre effekt på blodtrycket (en minskning av både systoliskt och diastoliskt tryck på 2 mmHg).

Vid den rekommenderade dosen om 20 mg tre gånger dagligen sågs ingen reduktion av systoliskt eller diastoliskt tryck.

Orala engångsdoser av sildenafil upp till 100 mg hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt relevanta effekter på EKG. Inga kliniskt relevanta effekter på EKG rapporterades efter upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension.

I en studie av de hemodynamiska effekterna av en enstaka oral 100 mg dos av sildenafil hos 14 patienter med svår koronarartärsjukdom (CAD) (>70 % stenosis av åtminstone ett koronarkärl) minskade medelvärdet för systoliskt och diastoliskt viloblodtryck med 7 % respektive 6 % jämfört med utgångsvärdet. Medelvärdet av det pulmonella systoliska blodtrycket minskade med 9 %. Sildenafil hade ingen effekt på hjärtminutvolymen och försämrade inte blodflödet genom förträngda koronarartärer.

Vid test med Farnsworth-Munsell 100 hue test sågs milda och övergående skillnader i färgdiskriminering (blått/grönt) hos vissa individer en timme efter intag av en 100 mg dos. Inga effekter påvisades två timmar efter dosintag. Mekanismen för denna ändring i färgdiskriminering är sannolikt en inhibering av PDE6, som är inblandad i fototransduktionkaskaden i retina. Sildenafil har ingen effekt på synskärpa eller kontrastkänslighet. I en mindre placebokontrollerad studie av patienter som hade dokumenterad tidig åldersrelaterad makuladegeneration (n=9), visade sildenafil (engångsdos, 100 mg) inga signifikanta förändringar i syntest som gjordes (synskärpa, Amslerkort, färgdiskriminering med trafikljussimulator, Humphrey perimenter och fotostress).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 278 patienter med primär pulmonell hypertension, PAH associerad med bindvävsjukdom och PAH som följd av operation av medfött hjärtfel. Patienterna randomiserades till en av fyra behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre gånger dagligen. Av de 278 randomiserade patienterna fick 277 patienter minst en dos studieläkemedel. Studiepopulationen bestod av 68 (25 %) män och 209 (75 %) kvinnor med en medelålder på 49 år (intervall: 18-81 år) och ett ursprungsvärde vid 6-minuters gångtest på en sträcka mellan 100 och 450 meter (medel: 344 m). 175 inkluderade patienter (63 %) hade diagnosen primär pulmonell hypertension, 84 (30 %) diagnostiserades som PAH associerad med bindvävsjukdom och 18 (7 %) av patienterna diagnostiserades som PAH till följd av operation av medfött hjärtfel. De flesta patienterna var i WHO's funktionsklass II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med medelutgångsvärde vid 6-minuters gångtest på 378 meter respektive 326 meter; färre patienter var klass I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) vid studiestarten. Patienter med en vänsterkammer-ejektionsfraktion på <45 % eller vänsterkammer-förkortningsfraktion på <0,2 studerades ej.

Sildenafil (eller placebo) adderades till patienternas grundbehandling, vilken kunde inkludera en kombination av antikoagulantia, digoxin, kalciumkanalblockerare, diuretika eller syrgas. Användningen av prostacyclin, prostacyclinanaloger och endotelinreceptorantagonister var inte tillåten som tilläggsterapi, ej heller arginintillägg. Patienter som tidigare sviktat i bosentanbehandling var exkluderade från studien.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 12. En statistiskt signifikant ökning av 6MWD observerades i alla 3 dosgrupper av sildenafil jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad ökning av 6MWD var 45 meter ($p < 0,0001$), 46 meter ($p < 0,0001$) och 50 meter ($p < 0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Det var ingen signifikant skillnad i effekt mellan sildenafildoserna. För patienter med ett utgångsvärde om 6MWD < 325 meter observerades förbättrad effektivitet vid högre doser (placebokorrigerad förbättring om 58 meter, 65 meter och 87 meter för 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen).

Vid analys utifrån WHO's funktionsklass, sågs en statistisk signifikant ökning av 6MWD i behandlingsgruppen sildenafil 20 mg. Den observerade, placebokorrigerade ökningen för klass II och klass III var 49 meter ($p=0,0007$) respektive 45 meter ($p=0,0031$).

Förbättringen av 6MWD visade sig efter 4 veckors behandling och denna effekt kvarstod vid vecka 8 och 12. Resultaten överensstämde i huvudsak inom följande subgrupper: etiologi (primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom), WHO's funktionsklass, kön, ras, lokalisering, medel-PAP och PVRI.

Patienter med alla sildenafilosor uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) och pulmonell vaskulär resistens (PVR) jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad behandlingseffekt av mPAP var -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) och -5,1 mmHg ($p<0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Placebokorrigerad behandlingseffekt av PVR var -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) och -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Den procentuella minskningen i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3%) var proportionellt större än minskningen i systemisk vaskulär resistans (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %) vid 12 veckor för sildenafil 20 mg, 40 mg och 80 mg tre gånger dagligen. Sildenafil's effekt på mortalitet är inte känd.

Ett större procentantal patienter på varje styrka av sildenafil (dvs. 28 %, 36 % och 42 % av patienterna som fick sildenafil 20 mg, 40 mg samt 80 mg tre gånger dagligen) visade en förbättring med åtminstone en WHO funktionsklass vid vecka 12 jämfört med placebo (7 %). Respektive odds-ratio var 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) och 5,75 ($p<0,0001$).

Långtidsöverlevnadsdata i den naiva populationen

Patienter som deltog i den pivotala studien var kvalificerade att inkluderas i en långtidsuppföljande, öppen studie. Efter 3 år fick 87 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 207 patienter behandlades med Revatio i den pivotala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 96 %, 91 % respektive 82 %. Överlevnad för patienter med WHO funktionsklass II vid baseline vid 1, 2 och 3 år var 99 %, 91 % respektive 84 % och för patienter med WHO funktionsklass III vid baseline 94 %, 90 % respektive 81 %.

Effekt hos vuxna patienter med PAH (vid användning i kombination med epoprostenol)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 267 patienter med PAH som stabiliserats på intravenös epoprostenol. PAH patienterna inklusive de med primär pulmonell arteriell hypertension (212/267, 79 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (55/267, 21 %). De flesta patienter var WHO Funktionsklass II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %); färre patienter var Klass I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) vid studiestarten; några få patienter (5/267, 2 %) var WHO's funktionsklass okänd. Patienter randomiserades till placebo eller sildenafil (genom en fix titrering som startade från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) vid samtidig användning av intravenös epoprostenol.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka vid vecka 16. En statistiskt signifikant ökning av 6-minuters gångsträcka observerades av sildenafil jämfört med placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade ökningen av gångsträckan var 26 meter till sildenafil's förmån (95 % CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). För patienter med en gångsträcka på ≥ 325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 38,4 meter till sildenafil's förmån; för patienter med en gångsträcka på < 325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 2,3 meter i placebo's förmån. Hos patienter med primär PAH var behandlingseffekten 31,1 meter jämfört med 7,7 meter för patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom. Skillnaden i resultaten mellan de randomiserade subgrupperna kan ha uppstått händelsevis med tanke på den begränsade patientpopulationen.

Patienter på sildenafil uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) jämfört med dem som fick placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade behandlingseffekt på -3,9 mmHg observerades i sildenafil's förmån (95 % CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$). Tid till klinisk försämring var en sekundär endpoint och definierades som tid från randomisering till första händelse

av klinisk försämring (död, lungtransplantation, påbörjad behandling med bosentan eller klinisk försämring som krävde förändrad behandling med epoprostenol). Behandling med sildenafil fördröjde signifikant tiden till klinisk försämring av PAH jämfört med placebo ($p=0,0074$). I gruppen som erhöll placebo upplevde 23 patienter (17,6 %) en klinisk försämring jämfört med 8 patienter (6,0 %) i gruppen som erhöll sildenafil.

Långtidsöverlevnadsdata i studien med bakgrundsbehandling med epoprostenol

Patienter som deltog i studien med epoprostenol som tilläggsbehandling var kvalificerade till en långtidsuppföljande, öppen studie. Efter 3 år erhöll 68 % av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 134 patienter behandlades med Revatio i den initiala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 92 %, 81 % respektive 74 %.

Säkerhet och effekt hos vuxna patienter med PAH (vid kombination med bosentan)

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 103 kliniskt stabila patienter med PAH (WHO FC II och III) som hade behandlats med bosentan under minst tre månader. Bland PAH-patienterna fanns både primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Patienterna randomiserades till placebo eller sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) i kombination med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen). Primär endpoint för effekt var förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid vecka 12. Resultaten indikerar att det inte finns någon signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid en jämförelse mellan 20 mg sildenafil och placebo (13,62 m (95% CI: -3,89 till 31,12) respektive 14,08 m (95% CI: -1,78 till 29,95)).

Skillnader för 6 minuters gångsträcka observerades mellan patienter med primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. För patienter med primär PAH (67 patienter) var den genomsnittliga förändringen från baseline 26,39 m (95% CI: 10,70 till 42,08) och 11,84 m (95% CI: -8,83 till 32,52) för grupperna med sildenafil och placebo. För patienter med PAH associerad med bindvävssjukdom (36 patienter) var de genomsnittliga förändringarna från baseline -18,32 m (95% CI: -65,66 till 29,02) respektive 17,50 m (95% CI: -9,41 till 44,41) för grupperna med sildenafil och placebo.

Biverkningarna var i allmänhet liknande mellan de två behandlingsgrupperna (sildenafil plus bosentan jämfört med enbart bosentan), och de stämde överens med den kända säkerhetsprofilen för användning av sildenafil som monoterapi (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Pediatrik population

Pulmonell arteriell hypertension

Totalt 234 patienter i åldern 1 till 17 år behandlades i en randomiserad, dubbelblind, multicenter och placebokontrollerad parallellgruppsstudie med dosregimer. Patienterna (38 % manliga och 62 % kvinnliga) hade en kroppsvikt ≥ 8 kg och en primär pulmonell hypertension (PPH) [33 %] eller sekundär PAH på grund av medfött hjärtfel [systemisk-till-pulmonell shunt 37 %, kirurgiskt ingrepp 30 %]. I denna prövning var sextiotre av 234 patienter (27 %) < 7 år (sildenafil lågdosregim = 2, medeldosregim = 17, högdosregim = 28, placebo = 16) och 171 av 234 patienter (73 %) var 7 år eller äldre (sildenafil lågdosregim = 40, medeldosregim = 38 och högdosregim = 49, placebo = 44). De flesta patienter var klassade som WHO funktionsklass I (75/234, 32 %) eller II (120/234, 51 %) vid studiestart, färre patienter var klassade som klass III (35/234, 15 %) eller IV (1/234, 0,4 %). För ett färre antal patienter (3/234, 1,3 %) var WHO funktionsklass okänd.

Patienterna hade tidigare inte behandlats specifikt för PAH och användningen av prostacyclin, prostacyclinanaloger eller endotelinreceptorantagonister var inte tillåten i studien. Detsamma gällde arginintillägg, nitrater, alfablockerare och potenta CYP450 3A4-hämmare.

Det primära målet med studien var att hos barn och ungdomar bedöma effekten på fysisk förmåga vid ansträngning mätt med arbetsprovet Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) efter 16 veckors

kontinuerlig oral behandling med sildenafil hos de patienter som utvecklingsmässigt kunde genomföra testet (n=115). Sekundära mål inkluderade hemodynamisk mätning, bedömning av symtom och WHO funktionsklass, ändrad bakgrundsbehandling och mätning av livskvalitet.

Patienterna randomiserades till en av tre behandlingsgrupper med sildenafil, lågdosregim (10 mg), medeldosregim (10-40 mg) eller högdosregim (20-80 mg) med Revatio givet tre gånger dagligen, alternativt placebo. Aktuell dos inom varje behandlingssgrupp var beroende på kroppsvikt (se avsnitt 4.8). Fördelningen av patienter som fick stödjande behandling (antikoagulantia, digoxin, kalciumkanalblockerare, diuretika och/eller syrgas) vid studiestart var liknande i de i sammanslagna grupperna med sildenafil (47,7 %) och gruppen som fick placebo (41,7 %).

Primär endpoint var den placebokorrelerade procentuella förändringen av maximalt syreupptag (VO_2) från studiestart till vecka 16 bedömt genom arbetsprov (CPET) i de sammanslagna behandlingsgrupperna (tabell 2). Totalt 106 av 234 patienter (45 %) kunde utvärderas genom arbetsprov (CPET), vilket omfattade de barn som var 7 år eller äldre och utvecklingsmässigt kunde genomföra testet. Barn yngre än 7 år (sammanslagna behandlingsgrupper sildenafil = 47, placebo = 16) utvärderades enbart för sekundära endpoints. Det maximala syreupptaget (VO_2) vid studiestart var i medeltal jämförbar mellan de olika behandlingsgrupperna med sildenafil (17,37-18,03 ml/kg/min) och något högre i behandlingsgruppen med placebo (20,02 ml/kg/min). Resultatet av huvudanalysen (de sammanslagna grupperna med sildenafil jämfört med placebo) var inte statistiskt signifikanta ($p=0,056$) (se tabell 2). Den uppskattade skillnaden mellan den grupp som erhöll medeldosregim med sildenafil och placebo var 11,33 % (95 % CI: 1,72 till 20,94) (se tabell 2).

Tabell 2: Placebokorrelerad % förändring från studiestart av maximalt syreupptag (VO_2) i grupperna med aktiv behandling

Behandlingsgrupp	Beräknad skillnad	95 % konfidensintervall
Lågdos (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Medeldos (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Högdos (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Sammanslagna doseringsgrupper (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 för placebogrupp

Beräkning baserad på ANCOVA med justering för kovariaterna av maximalt syreupptag (VO_2) vid studiestart, etiologi och viktgrupp

Dosrelaterade förbättringar observerades för pulmonärt vaskulärt resistensindex (PVRI) och genomsnittligt pulmonellt arteriellt tryck (mPAP). Grupperna med medeldosregim och högdosregim med sildenafil visade båda en reduktion i PVRI jämfört med placebo, 18 % (95 % CI: 2 % till 32 %) respektive 27 % (95 % CI: 14 % till 39 %), medan gruppen med lågdosregim inte uppvisade någon signifikant skillnad jämfört med placebo (skillnad om 2 %). Grupperna med medeldosregim och högdosregim med sildenafil visade förändringar i mPAP från studiestart jämfört med placebo om -3,5 mmHg (95 % CI: -8,9, 1,9) respektive -7,3 mmHg (95 % CI: -12,4, -2,1) medan gruppen med lågdosregim endast uppvisade en liten skillnad jämfört med placebo (skillnad om 1,6 mmHg). Förbättringar om 10 % (lågdosregim), 4 % (medeldosregim) respektive 15 % (högdosregim) sågs i hjärtindex för alla tre behandlingsgrupperna med sildenafil över placebo.

Signifikant förbättring av funktionsklass visades endast hos patienterna som fick högdosregim av sildenafil jämfört med placebo. Oddsratio för sildenafil i grupperna med lågdosregim, medeldosregim och högdosregim jämfört med placebo var 0,6 (95 % CI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % CI: 0,75, 6,69) respektive 4,52 (95 % CI: 1,56, 13,10).

Långtidsuppföljningsdata

Av de 234 pediatrika patienter som behandlades i den placebokontrollerade korttidsstudien ingick 220 patienter i den långtidsuppföljande studien. De patienter som hade ingått i placebogruppen i korttidsstudien randomiserades på nytt till behandling med sildenafil; patienter som vägde ≤ 20 kg ingick i grupperna med medeldosregim eller högdosregim (1:1), medan patienter som vägde >20 kg ingick i grupperna med lågdosregim, medeldosregim eller högdosregim (1:1:1). Av de totalt 229 patienter som fick sildenafil fanns det 55, 74 och 100 patienter i grupperna med lågdosregim, medeldosregim respektive högdosregim. I korttids- och långtidsstudierna varierade den totala behandlingstiden från start av dubbelblind behandling för enskilda patienter från 3 till 3129 dagar. Mediantiden för sildenafilbehandling var 1696 dagar (exklusive de 5 patienter som fick placebo dubbelblint och inte behandlades i den långtidsuppföljande studien) per grupp med sildenafilbehandling.

Kaplan-Meier-beräkningar av 3 års överlevnad hos patienter med kroppsvikt > 20 kg vid baseline var 94 %, 93 % respektive 85 % i grupperna med lågdosregim, medeldosregim respektive högdosregim. För patienter med kroppsvikt ≤ 20 kg vid baseline var beräkningen av överlevnaden 94 % respektive 93 % för patienter i gruppen med medeldosregim respektive högdosregim (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Under studiens genomförande rapporterades totalt 42 dödsfall, antingen under behandling eller rapporterades som en del av överlevnadsuppföljningen. Det inträffade 37 dödsfall innan datamonitoreringskommittén beslutade att titrera ned patienterna till en lägre dos, baserat på en observerad obalans i mortalitet vid ökade sildenafildoser. Av dessa 37 dödsfall var antalet (%) dödsfall 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) och 22/100 (22 %) i grupperna med låg, medelhög respektive hög sildenafildos. Ytterligare 5 dödsfall rapporterades senare. Dödsorsakerna var typiska för patienter med PAH. Högre doser än de rekommenderade ska inte användas hos pediatrika patienter med PAH (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Maximal syreupptagningsförmåga VO_2 bedömdes 1 år efter studiestart i den placebokontrollerade studien. Av de som fått sildenafil och utvecklingsmässigt kunde genomföra arbetsprov (CPET) uppvisade 59 av 114 patienter (52 %) ingen försämring av maximal syreupptagningsförmåga (VO_2) från start av sildenafilbehandling. På liknande sätt uppvisade 191 (83 %) av 229 patienter som fått sildenafil en bibehållen eller förbättrad WHO funktionsklass vid bedömning efter 1 år.

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med två armar och parallella grupper utfördes på 59 nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd (PPHN) eller hypoxisk andningsinsufficiens (HRF) och med risk för PPHN med oxygeneringsindex (OI) > 15 och < 60 . Det primära syftet var att utvärdera effekten och säkerheten hos IV sildenafil som tillsätts till inhalerad kväveoxid (iNO) jämfört med enbart iNO.

De ko-primära effektmått var frekvensen av behandlingssvikt, vilken definierades som behovet av ytterligare behandling riktad mot PPHN, behov av extrakorporeal membranoxygnering (ECMO) eller dödsfall under studien, samt tiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet för patienter utan behandlingssvikt. Skillnaden i frekvensen av behandlingssvikt var inte statistiskt signifikant mellan de två behandlingsgrupperna (27,6 % och 20,0 % i gruppen med iNO + IV sildenafil respektive i gruppen med iNO + placebo). För patienter utan behandlingssvikt var mediantiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet densamma, ungefär 4,1 dagar, för båda behandlingsgrupperna.

Behandlingsframkallade biverkningar och allvarliga biverkningar rapporterades hos 22 (75,9 %) respektive 7 (24,1 %) personer i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och hos 19 (63,3 %) respektive 2 (6,7 %) personer i gruppen som fick iNO + placebo. De vanligaste behandlingsframkallade biverkningarna som rapporterades var hypotoni (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi och läkemedelsutsättningssyndrom (4 [13,8 %] personer) och bradykardi (3 [10,3 %] personer) i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och

pneumotorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ödem, hyperbilirubinemi, ökning av C-reaktivt protein samt hypotoni (3 [10,0 %] personer var) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sildenafil absorberas snabbt. Maximala plasmakoncentrationer uppnås mellan 30 till 120 minuter (median 60 minuter) efter peroral dosering fastande. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 41 % (range 25-63 %). Efter peroral dosering av sildenafil tre gånger dagligen ökar AUC och C_{max} proportionerligt med dosen inom dosintervallet 20-40 mg. Efter peroral dosering på 80 mg tre gånger dagligen ökar sildenafilens plasmanivåer mer än dosproportionellt. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension var biotillgängligheten av sildenafil efter 80 mg tre gånger dagligen i genomsnitt 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) högre jämfört med lägre doser.

När sildenafil tas tillsammans med måltid, minskas absorptionshastigheten med en genomsnittlig fördröjning av T_{max} på 60 minuter och en genomsnittlig minskning av C_{max} på 29 %. Graden av absorption var dock inte signifikant påverkad (AUC minskade med 11 %).

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) för sildenafil är 105 l, vilket tyder på distribution ut i vävnaderna. Efter peroral dosering på 20 mg tre gånger dagligen blir medelvärdet för den maximala totala plasmakoncentrationen av sildenafil ungefär 113 ng/ml vid steady state. Sildenafil och dess huvudsakliga cirkulerande N-desmetyl-metabolit är plasmaproteinbundna till ungefär 96 %. Proteinbindningen är oberoende av totala läkemedelskoncentrationen.

Biotransformation

Sildenafil elimineras till övervägande del av de hepatiska mikrosomala isoenzymerna CYP3A4 (huvudsaklig väg) samt CYP2C9 (i mindre omfattning). Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten härrör från N-demetylering av sildenafil. Denna metabolit har en selektivitetsprofil för fosfodiesteras liknande sildenafil och en *in vitro* aktivitet för PDE5 på cirka 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metaboliten metaboliseras vidare, med en terminal halveringstid på cirka 4 timmar. Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension är plasmakoncentrationen av N-desmetylmetaboliten ungefär 72 % jämfört med sildenafil efter 20 mg oralt tre gånger dagligen (vilket innebär ett bidrag med 36 % till sildenafilens farmakologiska effekt). Den påföljande betydelsen för effektiviteten är okänd.

Eliminering

Total clearance för sildenafil är 41 l/timme vilket medför en terminal halveringstid på 3-5 timmar. Efter antingen peroral eller intravenös administrering, utsöndras sildenafil som metaboliter huvudsakligen i feces (cirka 80 % av given peroral dos) och i mindre utsträckning i urinen (cirka 13 % av given peroral dos).

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

Äldre, friska, frivilliga (65 år eller äldre) hade ett minskat clearance av sildenafil vilket resulterade i cirka 90 % högre plasmakoncentrationer av sildenafil och den aktiva N-desmetylmetaboliten jämfört med koncentrationerna hos yngre friska frivilliga (18-45 år). Motsvarande ökning i fri plasmakoncentration av sildenafil var cirka 40 % pga åldersrelaterad skillnad i plasma-proteinbindning.

Njurinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30 -80 ml/min), var farmakokinetiken av sildenafil efter en peroral 50 mg engångsdos inte förändrad. Hos frivilliga med kraftig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC och C_{max} med i medeltal 100 % respektive 88 % jämfört med åldersmatchade frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC och C_{max} signifikant

för N-desmetylm metaboliten med 200 % respektive 79 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion.

Leverinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh klass A och B), var clearance för sildenafil minskat, vilket medförde höjningar i AUC (85 %) och C_{\max} (47 %) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Därtill var AUC- och C_{\max} -värden för N-desmetylm metaboliten signifikant ökade med 154 % respektive 87 % hos cirrotiska personer jämfört med personer med normal leverfunktion. Sildenafilens farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension var medelkoncentrationen vid steady state 20-50 % högre inom den undersökta dosvidden 20-80 mg tre gånger dagligen jämfört med friska frivilliga. C_{\min} var dubbelt så hög som hos friska frivilliga. Båda observationerna tyder på en lägre clearance och/eller en högre oral biotillgänglighet av sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

Pediatrik population

Utifrån analyserna av farmakokinetikprofilen för sildenafil hos patienter i pediatrika kliniska studier, tycks kroppsvikt vara en god variabel för att förutsäga läkemedel exponering hos barn. Värdena för halveringstiden av plasmakoncentrationen beräknades sträcka sig från 4,2 till 4,4 timmar för kroppsvikter mellan 10 till 70 kg och uppvisade inte några skillnader som tycks vara kliniskt relevanta. C_{\max} efter en engångsdos om 20 mg sildenafil givet peroralt beräknades till 49, 104 och 165 ng/ml för patienter med vikt om 70, 20 respektive 10 kg. C_{\max} efter en engångsdos om 10 mg sildenafil givet peroralt beräknades till 24, 53 och 85 ng/ml för patienter med vikt om 70, 20 respektive 10 kg. T_{\max} beräknades vid ungefär 1 timma och var nästan oberoende av kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, carcinogenicitet och reproduktionseffekter avseende fertilitet och utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I studier i rått sågs hos avkomman, som exponerats pre- och postnalt då moderdjuren behandlats med 60 mg/kg sildenafil, en minskad kullstorlek, en lägre vikt dag 1 och en minskad överlevnad dag 4. Effekter i icke-kliniska studier sågs endast vid exponeringar motsvarande ca 50 gånger dem som förväntas för människa vid 20 mg tre gånger dagligen, vilket är avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha en begränsad klinisk relevans.

Det förekom inga oönskade händelser hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer med möjlig relevans vid klinisk användning som inte också observerats under kliniska prövningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till oral suspension:

Sorbitol

Citronsyra (vattenfri)

Sukralos

Natriumcitrat

Xantangummi

Titandioxid (E171)

Natriumbensoat (E211)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Druvsmak:

Maltodextrin
Druvjuicekoncentrat
Akaciagummi
Ananasjuicekoncentrat
Citronsyra, vattenfri
Naturlig arom

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Efter beredning är den orala suspensionen stabil i 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Oral suspension: Förvaras under 30° C eller i kylskåp (2° C-8° C). Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar efter beredning av den orala suspensionen, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 125 ml bärnstensfärgad glasflaska (med skruvkork av polypropen) innehåller 32,27 g pulver till oral suspension.

Efter beredning innehåller flaskan 112 ml oral suspension, av vilka 90 ml är avsedd för dosering och administration.

Förpackningsstorlek: 1 flaska

Varje förpackning innehåller även ett -mätglas (gradering som visar 30 ml) av polypropen, en oral doseringsspruta (3 ml) av polypropen med en HDPE-kolv och en flaskadapter av LDPE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

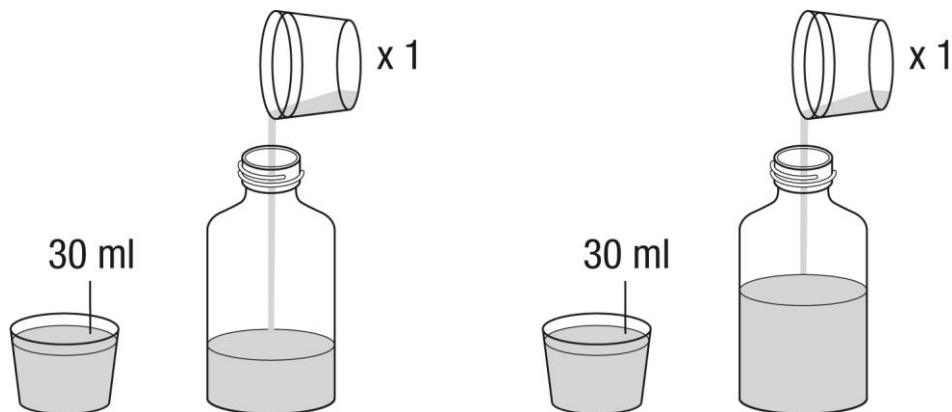
Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Det rekommenderas att apotekspersonal bereder Revatio oral suspension innan det ges till patienten.

Beredningsanvisningar

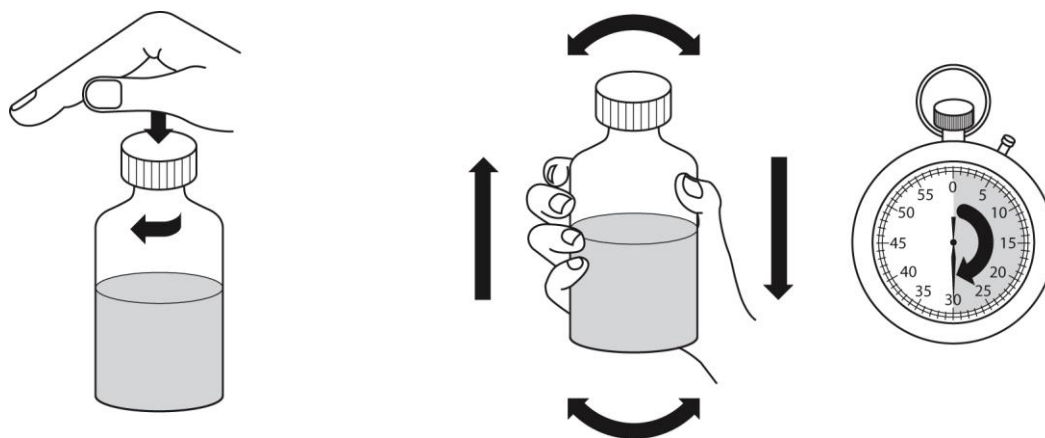
Observera: En total volym på 90 ml (3 x 30 ml) vatten bör användas för beredning av innehållet i flaskan, oberoende av dosen som ska tas.

1. Knacka på flaskan för att lösgöra pulvret.
2. Ta av locket.
3. Mät upp 30 ml vatten genom att fylla mätglaset (ingår i förpackningen) till den markerade linjen, håll sedan vattnet i flaskan. Använd därefter mätglaset för att mäta upp ytterligare 30 ml vatten och tillsätt detta till flaskan (figur 1).



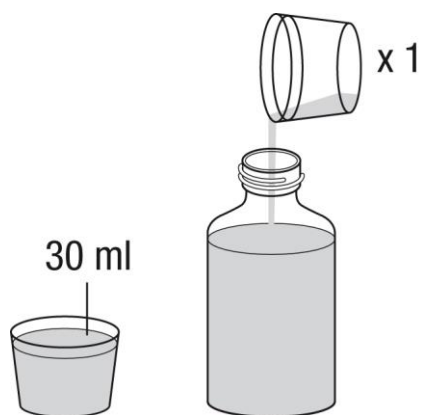
Figur 1

4. Sätt på locket och skaka flaskan kraftigt i minst 30 sekunder (figur 2).



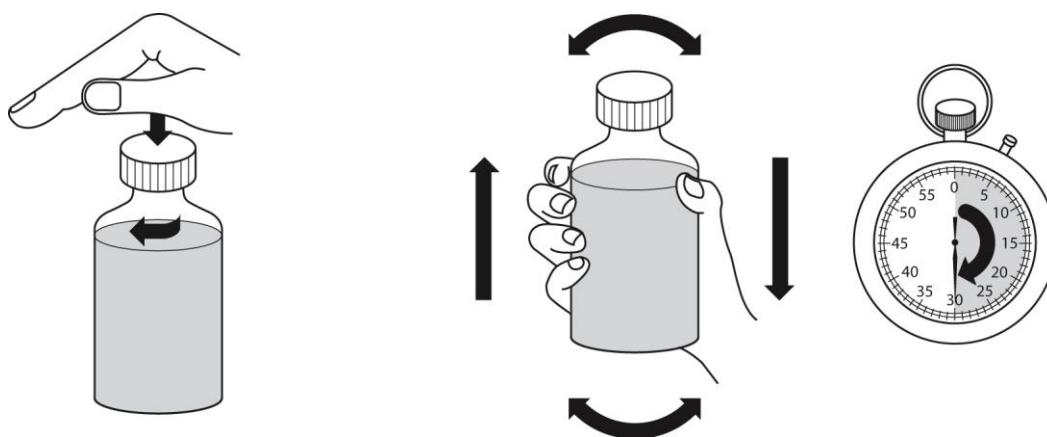
Figur 2

5. Ta av locket.
6. Använda mätglaset för att mäta upp ytterligare 30 ml vatten och tillsätt detta till flaskan. Du bör alltid tillsätta totalt 90 ml (3 x 30 ml) vatten, oberoende av dosen som ska tas (figur 3).



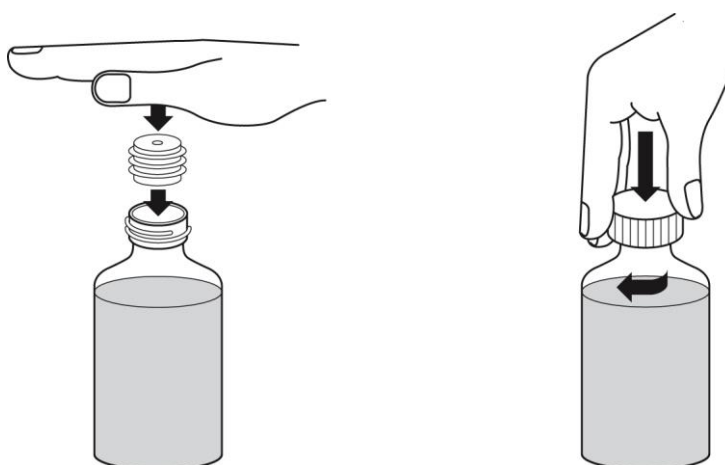
Figur 3

7. Sätt på locket och skaka flaskan kraftigt i minst 30 sekunder (figur 4).



Figur 4

8. Ta av locket.
 9. Tryck in flaskadaptorn i flaskans hals (som visas i Figur 5 nedan). Adaptorn är inkluderad så att du kan fylla den orala doseringsstrupan med läkemedel från flaskan. Sätt på locket på flaskan.

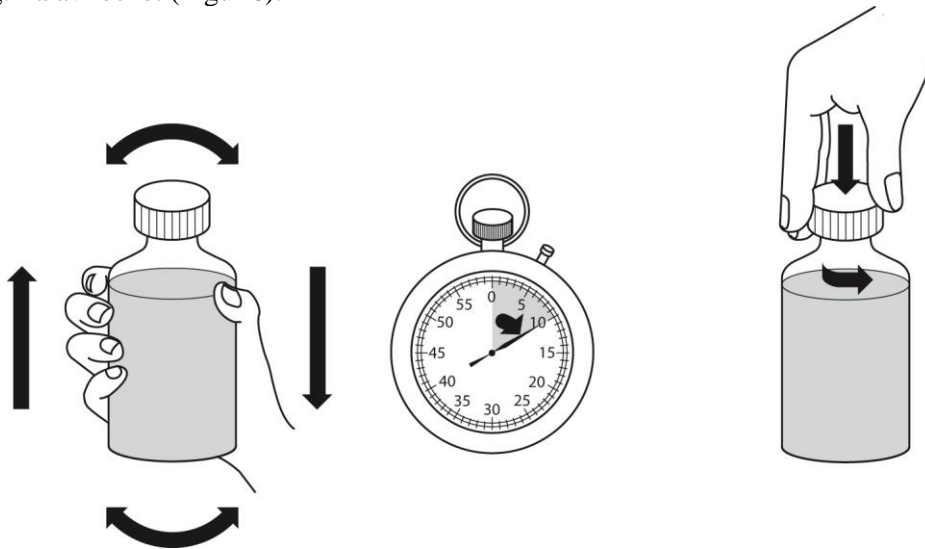


Figur 5

10. Beredning av pulvret ger en vit, oral suspension, med smak av vindruva. Skriv utgångsdatum på den beredda orala suspensionens flasketikett (beredd oral suspensionens utgångsdatum är 30 dagar från beredningsdagen). Ej använd oral suspension ska kasseras eller återlämnas till apoteket efter detta datum.

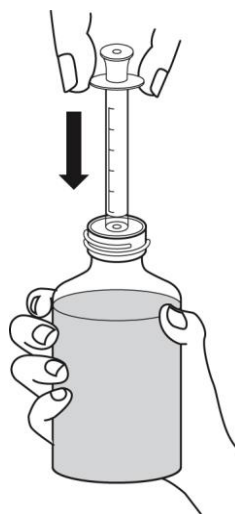
Instruktioner för användning

1. Skaka den tillslutna flaskan med beredd oral suspension kraftigt i minst 10 sekunder före användning. Ta av locket (Figur 6).



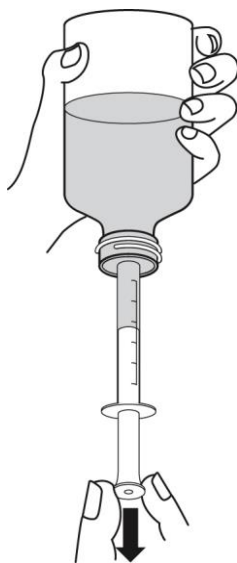
Figur 6

2. Medan flaskan står upprätt på en plan yta, för in spetsen på den orala doseringsprutan i adaptern (Figur 7).



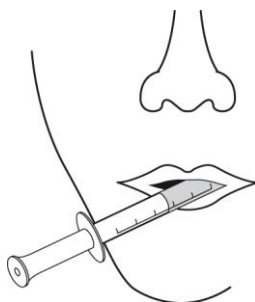
Figur 7

3. Vänd flaskan upp och ner medan du håller den orala doseringssprutan på plats. Dra sakta tillbaka kolven i den orala doseringssprutan till märket som markerar din dos (1 ml uttag innehåller en 10 mg dos, 2 ml innehåller en 20 mg dos). För att mäta upp en exakt dos, bör den övre kanten på kolven vara i linje med den orala doseringssprutans gradering (figur 8).



Figur 8

4. Om stora bubblor syns, tryck långsamt tillbaka kolven in i sprutan. Detta kommer att tvinga läkemedlet tillbaka in i flaskan. Upprepa steg 3 igen.
5. Vänd tillbaka flaskan upprätt med den orala doseringssprutan på plats. Ta bort den orala doseringssprutan från flaskan.
6. Sätt spetsen på den orala doseringssprutan i munnen. Rikta spetsen på den orala doseringssprutan mot insidan av kinden. Tryck **LÅNGSAMT** in kolven på den orala doseringssprutan. Spruta inte ut läkemedlet för snabbt. Om läkemedlet ska ges till ett barn, se till att barnet sitter, eller hålls, upprätt innan läkemedlet ges (figur 9).



Figur 9

7. Sätt på locket på flaskan, lämna flaskadaptern på plats. Tvätta den orala doseringssprutan enligt instruktionerna nedan.

Rengöring och förvaring av doseringssprutan:

1. Sprutan ska tvättas efter varje dosering. Dra ut kolven ur sprutan och tvätta båda delarna i vatten.
2. Torka båda delarna. Tryck tillbaka kolven in i sprutan. Förvara den på en ren och säker plats med läkemedlet.

Efter beredning ska den orala suspensionen endast administreras med hjälp av den orala doseringssprutan som medföljer varje förpackning.

Hänvisa till bipacksedeln för mer detaljerade instruktioner för användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/318/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 28 oktober 2005

Datum för förnyat godkännande: 23 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.6.2020

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på hemsida <http://www.ema.europa.eu>