

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revatio 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää myös 0,7 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”PFIZER” ja toisella puolella ”RVT 20”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

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

### Muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat

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

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

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

#### Pediatriset potilaat (alle 1-vuotiaat lapset ja vastasyntyneet)

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

### Hoidon lopettaminen

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

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta,

Äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti,

Vakavasti alentunut verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg) hoidon aloitushetkellä.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

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

##### Retinitis pigmentosa

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

##### Verisuonia laajentava vaikutus

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

##### Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

##### Priapismi

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

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitäisi hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudonvaurio ja pysyvä potenssin menetys (katso kohta 4.8).

#### Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia

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

#### Näköaistiin liittyvät tapahtumat

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

#### Alfasalpaajat

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

#### Verenvuotohäiriöt

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

#### K-vitamiinin antagonistit

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

#### Veno-okklusiivinen sairaus

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

#### Galaktoosi-intoleranssi

Tabletin kalvopäällyste sisältää laktoosimonohydraattia. Siksi tätä lääkettä ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

#### Sildenafilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

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

#### Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien kanssa

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

#### In vitro -tutkimukset

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

#### In vivo -tutkimukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Sildenafiliin vaikutukset muihin lääkkeisiin

#### *In vitro* -tutkimukset

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

Sildenafiliin ja epäspesifisten fosfodiesterasiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### *In vivo* -tutkimukset

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

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

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

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

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

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

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

Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa annettiin potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) että sildenafilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg). Näissä tutkimusryhmissä todettiin, että makuuasennossa mitattuina systolinen ja diastolinen verenpaine alenivat lisää keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa mitattu verenpaine aleni lisää 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun potilaille, joiden tila oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla, annettiin samanaikaisesti sildenafilia, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyöräytystä, mutta ei pyörtymisiä. Samanaikainen sildenafilin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkällä yksilöllä (ks. kohta 4.4).

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

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

Riosiguaatti: Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

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

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy miehille ja naisille

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

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Revatio-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

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

Revatiota on käytetty lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoidon lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin Revatiota (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä epoprostenolin kanssa ja 131 potilaalle annettiin lumelääkettä ja epoprostenolia. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneitä oli sildenafili-/epoprostenoliryhmässä yhteensä 5,2 % verrattuna 10,7 %:iin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä. Uusina haittavaikutuksina ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämärtymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista, joita esiintyi enemmän sildenafili-/epoprostenoliryhmässä. Tunnetuista haittavaikutuksista seuraavia todettiin useammin sildenafili-/epoprostenoliryhmässä kuin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä: päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), raajakipu ja turvotus. Alkuperäisessä tutkimuksessa loppuun asti jatkaneista 242 siirtyi

pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg x 3/vrk annoksia, ja 3 vuoden kuluttua 68 % tutkimuslääkettä saaneesta 133 potilaasta sai Revatiota 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

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

#### Haittavaikutukset taulukoituna

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

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

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

MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)	Haittavaikutus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt
Yleiset	gastriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleiset	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu
Tuntematon	<i>ihottuma</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset	kipu raajoissa
Yleiset	lihaskipu, selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Melko harvinaiset	hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset	siittimen verenvuoto, hematospermia
	gynekomastia
Tuntematon	<i>priapismi, voimistunut erektio</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset	kuume

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 94 (41 %) potilaalla 229:stä sildenafiliä saaneesta tutkittavasta. Näistä 94:stä tutkittavasta, joilla raportoitiin vakava haittavaikutus, 14/55 (25,5 %) kuului pienen annoksen ryhmään, 35/74 (47,3 %) keskisuuren annoksen ryhmään ja 45/100 (45 %) suuren annoksen ryhmään. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 1%:lla sildenafilipotilaista (yhdistetyt annokset) olivat keuhkokuume (7,4 %), sydämen vajaatoiminta (5,2 %), pulmonaalihypertensio (5,2

%), ylempien hengitysteiden infektiot (3,1 %), sydämen oikean kammion vajaatoiminta (2,6 %), gastroenteriitti (2,6 %), pyörtyminen (2,2 %), bronkiitti (2,2 %), bronkopneumonia (2,2 %), arteriaalinen pulmonaalihypertensio (2,2 %), rintakipu (1,7 %), hammaskaries (1,7 %), sydänperäinen sokki (1,3 %), virusperäinen gastroenteriitti (1,3 %) ja virtsatieinfektio (1,3 %).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Joillakin tutkimushenkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100 -sävytestissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erotuskyvyssä (sininen/vihreä) yhden tunnin kuluttua 100 mg:n annoksesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei enää ollut havaittavissa. Tämä muutos värisävyjen erotuskyvyssä liittyy oletettavasti estovaikutukseen, joka sildenafililla on verkkokalvon fototransduktiokaskadiin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafil ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Pienessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafilia kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin ruudukko, värisävyjen erotuskyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla*

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä todettu muutos lähtötilanteesta viikolla 12 tehtyyn uusintatestiin. Kuuden minuutin kävelytestin tulos parani sildenafiliin kaikissa kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna 6 minuutin kävelytestin tulos piteni 45 metriä ( $p < 0,0001$ ) 20 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä, 46 metriä ( $p < 0,0001$ ) 40 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ( $p < 0,0001$ ) 80 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä. Sildenafiliannot eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan. Niiden potilaiden kohdalla, joiden 6 minuutin kävelytestin tulos lähtötilanteessa oli  $< 325$  m, vaikutus parani suurempia annoksia käytettäessä (lumelääkkeen suhteen korjattuna tulos parani 58 metriä sildenafilia 20 mg x 3/vrk saaneilla, 65 metriä 40 mg x 3/vrk saaneilla ja 87 metriä 80 mg x 3/vrk saaneilla potilailla).

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

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

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

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

#### Aiemmin hoitamattomien potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

#### Teho aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa)

Tämä satunnaistettu ja lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus tehtiin 267 pulmonaalihypertensiotilaille, joiden tila oli stabiloitu laskimoon annettavalla epoprostenolilla. Osalla näistä potilaista oli primaarinen pulmonaalihypertensio (212/267; 79 %) ja osalla sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (55/267; 21 %). Useimpien potilaiden toimintakykyluokka (WHO) oli lähtötilanteessa II (68/267; 26 %) tai III (175/267; 66 %). Pienemmällä osalla potilaista toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa I (3/267; 1 %) tai IV (16/267;

6 %). Joidenkin potilaiden (5/267; 2 %) toimintakykyluokka ei ollut tiedossa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai sildenafiliä (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä laskimoon annettavan epoprostenolin kanssa.

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

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

#### Epoprostenolitaustatutkimuksen pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

#### Teho ja turvallisuus aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito bosentaanin kanssa)

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

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

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

### Pediatriset potilaat

#### *Pulmonaalihypertensio*

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

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

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

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

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



## Taulukko 2: Lumelääkekorjattu maksimaalisen VO<sub>2</sub>:n %-muutos lähtötilanteesta aktiivihoitoryhmissä

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

*lumelääkeryhmä, n = 29*

*Arviot perustuvat ANCOVA:an ja ne on korjattu kovariaattien lähtötilanteen maksimaalisen VO<sub>2</sub>:n, etiologian ja painoryhmän suhteen.*

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

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

### Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot

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

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

Tutkimuksen aikana raportoitiin yhteensä 42 kuolemantapausta, joko hoidon aikana tai osana eloonjäämis seuranta. 37 kuolemaa ilmeni ennen tutkimuskomitean päätöstä antaa tutkittaville pienempi annos. Päätös perustui kuolleisuudessa havaittuun epätasapainoon suurempien sildenafiliannosten yhteydessä. Nämä 37 kuolemantapausta jakaantuivat seuraavasti: kuolemantapausten määrä (%) oli 5/55 (9,1 %) pienen sildenafiliannoksen ryhmässä, 10/74 (13,5 %)

keskisuuren annoksen ja 22/100 (22 %) suuren annoksen ryhmässä. Jälkeenpäin ilmoitettiin lisäksi 5 kuolemantapausta. Kuolinsyyt olivat tyypillisiä pulmonaalihypertensiota sairastaville potilaille. Pulmonaalihypertensiota sairastaville pediatriksille potilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksimaalinen VO<sub>2</sub> arvioitiin 1 vuoden kuluttua lumelääkekontrolloidun tutkimuksen alkamisesta. Niiden sildenafilihoitoa saaneiden tutkittavien joukossa, jotka kehityksellisesti kykenivät suorittamaan sydän-keuhkorasituskokeen, 59 tutkittavalla 114:stä (52 %) ei ollut havaittu maksimaalisen VO<sub>2</sub>-arvon heikentyneen lainkaan sildenafilihoidon aloituksen jälkeen. Vastaavasti 191:llä kaikkiaan 229 tutkittavasta (83 %), jotka olivat saaneet sildenafilia, WHO:n luokituksen mukainen toimintakykyluokka oli säilynyt ennallaan tai parantunut 1 vuoden arvioinnin kohdalla.

### *Vastasyntyneen pulmonaalihypertensio*

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

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat hoidon epäonnistuminen, joka määriteltiin tutkimuksessa PPHN:n lisähoidon tarpeena, veren kehonulkoisen hapettamishoidon tarpeena tai kuolemana tutkimuksen aikana, ja iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut. Ero hoidon epäonnistumisessa kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (27,6 % iNO + IV sildenafili -ryhmällä ja 20,0 % iNO + lumelääke -ryhmällä). Potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut, keskimääräinen iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen oli sama, noin 4,1 päivää, molemmilla hoitoryhmillä.

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (T<sub>max</sub>) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) pienenee keskimäärin 29 %. Ruoka ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi imeytymisasteeseen (AUC-arvo pieneni 11 %).

### Jakautuminen

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Kun annostus suun kautta on 20 mg x 3/vrk, sildenafilin

enimmäiskokonaispitoisuus plasmassa on vakaassa tilassa keskimäärin 113 ng/ml. Sildenafilin ja sen tärkein kiertävä metaboliitti, N-desmetyyli, sitoutuvat plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutuminen ei ole riippuvainen lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### Vanhuksien

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

##### Populaatiotfarmakokinetiikka

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

### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kun rottaemoja hoidettiin sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen sildenafiliannoksella 60 mg/kg, poikueet pienenevät, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten ruumiinpaino aleni ja neljän päivän eloonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä annostuksella 20 mg x 3/vrk. Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Päällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Laktoosimonohydraatti  
Glyseroltriasetaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

90 tabletin PVC/alumiini-läpipainoliuskat.  
Pakkauskoko on 90 tablettia pahvikotelossa.  
90x1 yksittäispakatun tabletin PVC/alumiini-läpipainoliuskat.

300 tabletin PVC/alumiini-läpipainoliuskat.  
Pakkauskoko on 300 tablettia pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.6.2020

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revatio 0,8 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää 0,8 mg sildenafiliä (sitraattina). Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 12,5 ml injektionestettä (10 mg sildenafiliä sitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.  
Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Revatio-injektionestettä käytetään aikuisille potilaille ( $\geq 18$ -vuotiaille) aiemmin määrätyn Revatio-tablettihoidon sijasta, kun potilaalle ei tilapäisesti voida antaa Revatio-hoitoa suun kautta, mutta ovat muuten kliinisesti ja hemodynaamisesti vakaita.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Revatio-injektionestettä käytetään potilaalle aiemmin määrätyn Revatio-tablettihoidon sijasta, kun potilaalle ei tilapäisesti voida antaa Revatio-hoitoa suun kautta.

Yli 12,5 ml (10 mg) kolme kertaa päivässä annosten turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

#### Annostus

##### Aikuiset

Suositusannos on 10 mg (vastaa 12,5 ml:aa) kolme kertaa päivässä bolusinjektiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

10 mg:n Revatio-injektionesteannoksen odotetaan saavan aikaan altistuksen sildenafiliille ja sen N-desmetyylimetaboliitille sekä näiden farmakologiset vaikutukset, jotka ovat verrattavissa 20 mg:n annokseen suun kautta.

##### Muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat

Annosmuutosten tulee aina perustua huolelliseen hyöty-/riskisuhteen arviointiin. Annoksen pienentämistä 10 mg:aan 2 kertaa vuorokaudessa on harkittava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:n estäjää, kuten erytromysiiniä tai sakinaviiria. Annoksen pienentämistä 10 mg:aan kerran

vuorokaudessa suositellaan annosteltaessa sildenafiliä samanaikaisesti voimakkaampien CYP3A4:n estäjien, kuten klaritromysiinin, telitromysiinin ja nefatsodonin, kanssa. Sildenafilin käyttö kaikkein voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.3). Sildenafilinannosta on ehkä muutettava, jos potilas saa samanaikaisesti CYP3A4:ää indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ vuotta)

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, vaikeastikin (kreatiniinipuhdistuma  $< 30$  ml/min). Annoksen pienentämistä 10 mg:aan x 2/vrk on harkittava perusteellisen hyöty-/riskisuhteen arvion jälkeen vain silloin, jos hoito ei ole hyvin siedetty.

#### Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt (Child-Pughin luokat A ja B). Annoksen pienentämistä 10 mg:aan x 2/vrk on harkittava perusteellisen hyöty-/riskisuhteen arvion jälkeen vain silloin, jos hoito ei ole hyvin siedetty.

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

#### Pediatriset potilaat

Revatio-injektionesteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät. Muissa kuin hyväksytyissä käyttöaiheissa sildenafiliä ei pidä käyttää vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen pulmonaalihypertensio, koska riskit ovat suuremmat kuin hyöty (ks. kohta 5.1).

#### Hoidon lopettaminen

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

#### Antotapa

Revatio-injektioneste annetaan bolusinjektiona laskimoon.  
Ks. kohdasta 6.6 käyttöohjeet.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta,

Äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti,

Vakavasti alentunut verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg) hoidon aloitushetkellä.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Sildenafilin annostelusta laskimoon kliinisesti tai hemodynaamisesti epästabieleille potilaille ei ole käytettävissä kliinistä tietoa. Valmisteen käyttöä ei vastaavasti suositella näille potilaille.

Revation tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on vaikea pulmonaalihypertensio (potilaan WHO:n toimintakykyluokka IV). Jos potilaan kliininen tila heikkenee, on harkittava hoitoja, joita suositellaan tämän sairauden vaikean vaiheen hoitoon (esim. epoprostenoli) (ks. kohta 4.2).

Sildenafilin hyöty-riskisuhdetta ei ole osoitettu pulmonaalihypertensiota sairastavilla, joiden WHO:n toimintakykyluokaksi on määritelty I.

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

##### Retinitis pigmentosa

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

##### Verisuonia laajentava vaikutus

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

##### Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

##### Priapismi

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

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



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

#### Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia

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

#### Näköaistiin liittyvät tapahtumat

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

#### Alfasalpaajat

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

#### Verenvuotohäiriöt

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

#### K-vitamiinin antagonistit

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

#### Veno-okklusiivinen sairaus

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

#### Sildenafilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

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

#### Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien kanssa

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ellei muuta ole mainittu, lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset on tehty terveillä aikuisilla miehillä, jotka ovat saaneet sildenafilia suun kautta. Nämä tutkimustulokset soveltuvat myös muihin potilasryhmiin ja antoreitteihin.

### Muiden lääkkeiden vaikutukset laskimoon annettavaan sildenafiliin

Farmakokineettiseen malliin perustuvat oletukset viittaavat siihen, että lääkeaineiden väliset yhteisvaikutukset CYP3A4:n estäjien kanssa olisivat vähäisempiä kuin suun kautta annettavan sildenafiliin käytön yhteydessä. Yhteisvaikutusten laajuuden odotetaan olevan laskimoon annettavan sildenafiliin käytön yhteydessä suppeampi, koska suun kautta otettavan sildenafiliin yhteisvaikutukset johtuvat ainakin osittain oraalisen ensikierron metabolian vaikutuksista.

### Muiden lääkkeiden vaikutukset suun kautta otettavaan sildenafiliin

#### *In vitro* -tutkimukset

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

#### *In vivo* -tutkimukset

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

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

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

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

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

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

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

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

rifampisiinia.

Kun HIV-proteasainestäjä ritonaviiria (erittäin potenti P450:n estäjä) annettiin samanaikaisesti sildenafiliin kanssa, sildenafiliin enimmäispitoisuus ( $C_{max}$ ) suureni 300 % (4-kertaiseksi) ja plasmassa olevan sildenafiliin AUC-arvo suureni 1 000 % (11-kertaiseksi). Ritonaviirin annos oli 500 mg x 2/vrk (vakaassa tilassa) ja sildenafiliin 100 mg kerta-annoksena suun kautta. 24 tunnin kuluttua plasman sildenafiliipitoisuus oli yhä noin 200 ng/ml; vastaava arvo pelkkää sildenafiliia annettaessa oli noin 5 ng/ml. Tämä tulos on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella sildenafiliia ei saa antaa yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

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

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

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi pulmonaalihypertensiota sairastaneista potilaista, jotka saivat suun kautta annettua sildenafiliä, viittasi siihen, että beetasalpaajien anto yhdessä CYP3A4-substraattien kanssa saattaa suurentaa sildenafiliialtistusta entisestään verrattuna pelkkien CYP3A4-substraattien antoon.

Koska greippimehu estää heikosti CYP3A4:n metaboliaa suolen seinämässä, suun kautta otettavan sildenafiliin ja greippimehun yhteiskäyttö voi suurentaa plasman sildenafiliipitoisuutta kohtalaisesti. Annosta ei tarvitse muuttaa, mutta sildenafiliin ja greippimehun yhteiskäyttöä ei suositella.

Kerta-annos antasidia (magnesiumhydroksidi/aluminiumhydroksidi) ei vaikuttanut suun kautta annetun sildenafiliin biologiseen hyötyosuuteen.

Suun kautta annettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli 30 mikrog ja levonorgestreeli 150 mikrog) samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta annetun sildenafiliin farmakokineetiikkaan.

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

#### Suun kautta annetun sildenafiliin vaikutukset muihin lääkkeisiin

##### *In vitro* -tutkimukset

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

Sildenafiliin ja epäspesifisten fosfodiesterasiiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin,

yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

#### In vivo -tutkimukset

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

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

Sildenafiliin (100 mg kerta-annos suun kautta) ja asenokumarolin välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia.

Suun kautta annettu sildenafili (50 mg) ei potensoinut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemää.

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

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

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

Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa annettiin potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) että sildenafiliä (25 mg, 50 mg tai 100 mg suun kautta). Näissä tutkimusryhmissä todettiin, että makuuasennossa mitattuina systolinen ja diastolinen verenpaine alenivat lisää keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa mitattu verenpaine aleni lisää 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun potilaille, joiden tila oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla, annettiin samanaikaisesti sildenafiliä, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyörrytystä, mutta ei pyörtymisiä. Samanaikainen sildenafiliin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.4).

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

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

Riosiguaatti: Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on

osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy miehille ja naisille

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

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Revatio-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Laskimoon annetusta Revatio-valmisteesta aiheutuneet haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin suun kautta annettuun Revatioon liittyneet haittavaikutukset. Koska laskimoon annettavasta Revatiosta on vähän tietoa, ja koska farmakokineettiset mallit ennustavat, että altistus plasmassa on samankaltainen suun kautta annetun 20 mg:n annoksen ja laskimoon annetun 10 mg:n annoksen jälkeen, suun kautta annetun Revation turvallisuustiedot tukevat laskimoon annettavan Revation turvallisuustietoja.

#### Anto laskimoon

10 mg:n annoksen Revatio-injektionestettä odotetaan saavan aikaan altistuksen vapaalle sildenafilille ja sen N-desmetyylimetaboliitille sekä näiden yhdistetyt farmakologiset vaikutukset, jotka ovat verrattavissa suun kautta annettuun 20 mg:n annokseen.

Tutkimus A1481262 oli yhdessä tutkimuskeskuksessa, yhdellä annoksella toteutettu avoin tutkimus laskimoon bolusinjektiona annetun sildenafiliikerta-annoksen (10 mg) turvallisuuden, siedettävyyden ja farmakokinetiikan arvioimiseksi pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla, jotka saivat jo ennestään 20 mg:n Revatio-annoksia suun kautta kolme kertaa päivässä ja joiden tila oli tällä hoidolla vakaa.

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikkiaan 10 pulmonaalihypertensiota sairastavaa potilasta, ja he olivat tutkimuksessa mukana sen päättymiseen saakka. Systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa ajan mittaan havaitut asentoon liittyvät keskimääräiset muutokset olivat vähäisiä (< 10 mmHg) ja palautuivat kohti lähtötilannetta 2 tunnin jälkeen. Näihin muutoksiin ei liittynyt hypotensio-oireita. Sydämen syketaajuuden keskimääräiset muutokset eivät olleet kliinisesti merkitseviä. Kahdella potilaalla esiintyi yhteensä kolme haittavaikutusta (kuumotus ja punoitus, ilmavaivat ja kuumat aallot). Vaikeaa iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavalla potilaalla esiintyi yksi vakava haittavaikutus, jolloin hänelle ilmaantui kammiovärinä, ja potilas kuoli kuusi päivää tutkimuksen jälkeen. Tällä ei arvioitu olleen yhteyttä tutkimuslääkkeeseen.

#### Suun kautta tapahtuva anto

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

Revatiota on käytetty lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoiton lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin suun kautta Revatiota (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk suun kautta) yhdessä epoprostenolin kanssa ja 131 potilaalle annettiin lumelääkettä ja epoprostenolia. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneitä oli sildenafili-/epoprostenoliryhmässä yhteensä 5,2 % verrattuna 10,7 %:iin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä. Uusina haittavaikutuksina ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämärtymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista, joita esiintyi enemmän sildenafili-/epoprostenoliryhmässä. Tunnetuista haittavaikutuksista seuraavia todettiin useammin sildenafili-/epoprostenoliryhmässä kuin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä: päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), raajakipu ja turvotus. Alkuperäisessä tutkimuksessa loppuun asti jatkaneista 242 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg x 3/vrk annoksia, ja 3 vuoden kuluttua 68 % tutkimuslääkettä saaneesta 133 potilaasta sai Revatiota 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

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

#### Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni > 1 %:lla Revatiolla hoidetuista potilaista ja useammin Revatiolla kuin lumelääkkeellä (ero > 1 %) pulmonaalihypertensiota koskeneessa päätutkimuksessa ja molemmissa lumekontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa (yhdistetyt Revatio-tulokset), joissa annostus oli 20 mg, 40 mg tai 80 mg x 3/vrk suun kautta. Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)	Haittavaikutus
<b>Infektiot</b>	
Yleiset	selluliitti, influenssa, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, riniitti, gastroenteriitti
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset	anemia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset	nesteen kertyminen elimistöön
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	unettomuus, ahdistuneisuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	päänsärky
Yleiset	migreeni, vapina, tuntoharhat, poltteleva tunne, hypestesia
<b>Silmät</b>	
Yleiset	verkkokalvon verenvuoto, näön heikkeneminen, näkökyvyn hämärtyminen, valonarkuus, värinäön häiriö, näköaistimusten sävytyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verekyys
Melko harvinaiset	näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä
Tuntematon	<i>non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)*, verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen*, näkökenttäpuutokset*</i>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleiset	kiertohuimaus
Tuntematon	<i>äkillinen kuulonvaja</i>
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset	kuumotus ja punoitus
Tuntematon	<i>hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt
Yleiset	gastriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleiset	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu
Tuntematon	<i>ihottuma</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset	kipu raajoissa
Yleiset	lihaskipu, selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset	hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset	siittimen verenvuoto, hematospermia, gynekomastia
Tuntematon	<i>priapismi, voimistunut erektio</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset	kuume

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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



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

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

Joillakin tutkimushenkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100 -sävytestissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erotuskyvyssä (sininen/vihreä) yhden tunnin kuluttua 100 mg:n annoksesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei enää ollut havaittavissa. Tämä muutos värisävyjen erotuskyvyssä liittyy oletettavasti estovaikutukseen, joka sildenafiliilla on verkkokalvon fototransduktiokaskadiin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafilii ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyteen. Pienessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafiliä kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin ruudukko, värisävyjen erotuskyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Laskimoon annetun sildenafiliilin teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla*

10 mg:n annoksen Revatio-injektionestettä odotetaan saavan aikaan altistuksen vapaalle sildenafiliille ja sen N-desmetyylimetaboliitille sekä näiden yhdistetyt farmakologiset vaikutukset, jotka ovat verrattavissa suun kautta annettuun 20 mg:n annokseen. Tämä perustuu ainoastaan tietoon farmakokinetiikasta (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). Revation toistuvan, laskimoon tapahtuvan annostelun seurauksena on esiintynyt pienentyntä altistusta aktiiviselle N-desmetyylimetaboliitille, minkä seurauksia ei ole dokumentoitu. Kliinisiä tutkimuksia, jotka osoittaisivat näiden lääkemutojen olevan teholtaan toisiinsa verrannollisia, ei ole tehty.

Tutkimus A1481262 oli yhdessä tutkimuskeskuksessa, yhdellä annoksella toteutettu avoin tutkimus laskimoon bolusinjektiona annetun sildenafiliikerta-annoksen (10 mg) turvallisuuden, siedettävyyden ja farmakokinetiikan arvioimiseksi pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla, jotka saivat jo ennestään 20 mg:n Revatio-annoksia suun kautta kolme kertaa päivässä ja joiden tila oli tällä hoidolla vakaa.

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikkiaan 10 pulmonaalihypertensiota sairastavaa potilasta, ja he olivat tutkimuksessa mukana sen päättymiseen saakka. Potilaista kahdeksan sai bosentaania, yksi sai treprostiniiä bosentaanin lisäksi sekä Revatiota. Potilailta mitattiin lääkkeen annon jälkeen verenpaine istuen ja seisten sekä sydämen syketaajuus 30, 60, 120, 180 ja 360 minuuttia annoksen antamisen jälkeen. Istuen mitatun verenpaineen keskimääräinen muutos oli suurin tunnin kuluttua annoksen antamisesta, jolloin systolinen paine oli -9,1 mmHg (keskihajonta  $\pm$  12,5) ja diastolinen paine oli -3,0 mmHg (keskihajonta  $\pm$  4,9). Systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa ajan mittaan havaitut asentoon liittyvät keskimääräiset muutokset olivat vähäisiä (< 10 mmHg) ja palautuivat kohti lähtötilannetta 2 tunnin jälkeen.

#### *Suun kautta annetun sildenafiliilin teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla*

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin 278 potilasta, joilla oli joko primaarinen pulmonaalihypertensio, sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio tai synnynnäisen sydänvian kirurgisesta korjauksesta johtuva pulmonaalihypertensio. Potilaat satunnaistettiin neljään hoitoryhmään: lumelääke, sildenafilii 20 mg x 3/vrk, sildenafilii 40 mg x 3/vrk ja sildenafilii 80 mg x 3/vrk. Näistä 278 satunnaistetusta potilaasta 277 sai vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. Tutkimushenkilöistä 68 (25 %) oli miehiä ja 209 (75 %) naisia, joiden keski-ikä oli

49 vuotta (vaihteluväli 18–81 v.) ja joiden tulos 6 minuutin kävelytestistä oli lähtötilanteessa 100–450 metriä (keskiarvo 344 metriä). Mukaan otetuista potilaista 175:llä (63 %) diagnosoitiin primaarinen pulmonaalihypertensio, 84:llä (30 %) sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio ja 18:lla (7 %) potilaalla synnynnäisen sydänvian korjausleikkauksesta johtunut pulmonaalihypertensio. Useimpien potilaiden WHO:n toiminnallinen luokka oli II (107/277; 39 %) tai III (160/277; 58 %) ja tulokset 6 minuutin kävelytestistä lähtötilanteessa vastaavasti keskimäärin 378 ja 326 metriä, muutamilla potilailla WHO:n toiminnallinen luokka oli lähtötilanteessa I (1/277; 0,4 %) tai IV (9/277; 3 %). Tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio oli < 45 % tai se oli lyhentynyt < 0,2 fraktiolla.

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä todettu muutos lähtötilanteesta viikolla 12 tehtyyn uusintatestiin. Kuuden minuutin kävelytestin tulos parani sildenafiliin kaikissa kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna 6 minuutin kävelytestin tulos piteni 45 metriä ( $p < 0,0001$ ) 20 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä, 46 metriä ( $p < 0,0001$ ) 40 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ( $p < 0,0001$ ) 80 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä. Sildenafiliiannokset eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan. Niiden potilaiden kohdalla, joiden 6 minuutin kävelytestin tulos lähtötilanteessa oli < 325 m, vaikutus parani suurempia annoksia käytettäessä (lumelääkkeen suhteen korjattuna tulos parani 58 metriä sildenafilia 20 mg x 3/vrk saaneilla, 65 metriä 40 mg x 3/vrk saaneilla ja 87 metriä 80 mg x 3/vrk saaneilla potilailla).

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

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

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

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

### Aiemmin hoitamattomien potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

### Suun kautta annetun sildenafilin teho aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa)

Tämä satunnaistettu ja lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus tehtiin 267 pulmonaalihypertensiotilaille, joiden tila oli stabiloitu laskimoon annettavalla epoprostenolilla. Osalla näistä potilaista oli primaarinen pulmonaalihypertensio (212/267; 79 %) ja osalla sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (55/267; 21 %). Useimpien potilaiden toimintakykyluokka (WHO) oli lähtötilanteessa II (68/267; 26 %) tai III (175/267; 66 %). Pienemmällä osalla potilaista toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa I (3/267; 1 %) tai IV (16/267; 6 %). Joidenkin potilaiden (5/267; 2 %) toimintakykyluokka ei ollut tiedossa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumeläkettä tai sildenafiliä (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä laskimoon annettavan epoprostenolin kanssa.

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

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

### Epoprostenolitaustatutkimuksen pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

### Teho ja turvallisuus aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito bosentaanin kanssa)

Tämä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumeläkkeekontrolloitu tutkimus tehtiin 103 kliinisesti vakaalle pulmonaalihypertensiotilalle (WHO:n toimintakykyluokat II ja III), jotka olivat saaneet bosentaanihoitoa vähintään 3 kuukauden ajan. Pulmonaalihypertensiotilaihin kuuluivat sekä

primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavat että sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavat potilaat. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai sildenafiliä (20 mg x 3/vrk) yhdistelmähoitona bosentaanin kanssa (62,5–125 mg x 2/vrk). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli viikolla 12 mitattu muutos 6 minuutin kävelytestissä lähtötilanteeseen verrattuna. Tulokset viittaavat siihen, ettei 6 minuutin kävelytestissä havaitussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteeseen verrattuna ole merkitsevää eroa sildenafiliin (20 mg x3, 13,62 m [95 % CI: -3.89 – 31.12]) ja lumelääkkeen (14,08 m [95 % CI: -1.78 – 29.95]) välillä.

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

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

### *Vastasyntyneen pulmonaalihypertensio*

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

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat hoidon epäonnistuminen, joka määriteltiin tutkimuksessa PPHN:n lisähoidon tarpeena, veren kehonulkoisen hapettamishoidon tarpeena tai kuolemana tutkimuksen aikana, ja iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut. Ero hoidon epäonnistumisessa kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (27,6 % iNO + IV sildenafilii -ryhmällä ja 20,0 % iNO + lumelääke -ryhmällä). Potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut, keskimääräinen iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen oli sama, noin 4,1 päivää, molemmilla hoitoryhmillä.

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta annossa absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Tutkimuksessa A1481262 havaittu huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 248 ng/ml, puhdistuma (CL) oli 30,3 l/h ja  $AUC_{(0-8)}$ -arvo oli 330 ng h/ml. N-desmetyylimetaboliitin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) oli 30,8 ng/ml ja  $AUC_{(0-8)}$ -arvo oli 147 ng h/ml.

### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

Sildenafilin metaboloituu pääasiassa maksan mikrosomaalisten CYP3A4- (pääreitti) ja CYP2C9- (sivureitti) isoentsyymien välityksellä. Sildenafilin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafilin N-demetylaation tuloksena. N-desmetyylimetaboliitilla on samankaltainen fosfodiesteriaselektiivisyyden profiili kuin sildenafililla, ja sen *in vitro* -voimakkuus PDE5:n suhteen on noin 50 % pienempi kuin kanta-aineella. N-desmetyyli metaboloituu edelleen, ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia. Kun annostus on 20 mg x 3/vrk suun kautta pulmonaalihypertensiossa, plasman N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet ovat noin 72 % sildenafilipitoisuuksista (eli 36 % sildenafilin farmakologisista vaikutuksista on metaboliitin ansiota). Tämän vaikutusta tehoon ei tiedetä. Terveiden vapaaehtoisten N-desmetyylimetaboliittipitoisuus plasmassa on laskimoon annetun annoksen jälkeen huomattavasti pienempi kuin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen havaittu pitoisuus. N-desmetyylimetaboliitin vakaan tilan pitoisuus plasmassa on keskimäärin 16 % sildenafilin IV-annon jälkeen ja 61 % suun kautta annostelun jälkeen.

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### Vanhuksat

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

#### Populaatiofarmakokinetiikka

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kun rottaemoja hoidettiin sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen sildenafiliannoksella 60 mg/kg, poikueet pienenevät, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten ruumiinpaino aleni ja neljän päivän eloonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä laskimoon annetulla annostuksella 10 mg x 3/vrk. Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glukoosi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai laskimoon annettavien nesteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi pakkaus sisältää yhden kirkkaasta tyypin I lasista valmistetun 20 ml:n injektiopullon, jossa on klooributyylimuovipulppu ja alumiininen päällyssinetti.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tätä lääkevalmistetta ei tarvitse laimentaa eikä saattaa käyttövalmiiksi ennen sen antamista.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 10 mg sildenafiliä (sitraattina). Suositusannoksen 10 mg saamiseksi on annettava tilavuus 12,5 ml, joka annetaan bolusinjektiona laskimoon.

Kemiallinen ja fysikaalinen yhteensopivuus on osoitettu seuraavien infuusionesteiden kanssa:

5 % glukoosiliuos  
natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %)  
Ringerin laktaattiliuos  
5 % glukoosi/0,45 % natriumkloridiliuos  
5 % glukoosi/Ringerin laktaattiliuos  
5 % glukoosi/20 mEq kaliumkloridiliuos

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/318/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.6.2020

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Revatio 10 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää käyttökuntoon saattamisen jälkeen 10 mg sildenafiliä (sitraattina).  
Yksi pullo käyttökuntoon saatettua oraalisuspensiota (112 ml) sisältää 1,12 g sildenafiliä (sitraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 250 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)

1–17-vuotiaiden lasten suositusannos  $\leq 20$  kg:n painoisille lapsille on 10 mg (1 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota) 3 kertaa vuorokaudessa ja  $> 20$  kg:n painoisille lapsille 20 mg (2 ml käyttökuntoon saatettua suspensiota) 3 kertaa vuorokaudessa. Pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).



#### Muita lääkevalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat

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

#### Erityisryhmät

##### Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

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

##### Pediatriiset potilaat (alle 1-vuotiaat lapset ja vastasyntyneet)

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

#### Hoidon lopettaminen

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

#### Antotapa

Revatio jauhe oraalisuspensiota varten on tarkoitettu vain suun kautta otettavaksi. Käyttövalmiiksi sekoitettu oraalisuspensio (valkoinen, viinirypäleen makuinen oraalisuspensio) on otettava noin 6–8 tunnin välein. Annoksen voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Ravista pulloa voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan ennen tarvittavan annoksen vetämistä pullosta.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi sekoittamiseen ennen antoa ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

Potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta,

Äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti,

Vakavasti alentunut verenpaine (verenpaine < 90/50 mmHg) hoidon aloitushetkellä.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

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

##### Retinitis pigmentosa

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

##### Verisuonia laajentava vaikutus

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

##### Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

### Priapismi

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

Markkinoilletulon jälkeen sildenafilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittyneitä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitäisi hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudosaivaurio ja pysyvä potenssin menetys (katso kohta 4.8).

### Vaso-okklusiiviset kriisit potilailla, joilla on sirppisoluanemia

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

### Näköaistiin liittyvät tapahtumat

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

### Alfasalpaajat

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

### Verenvuotohäiriöt

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

### K-vitamiinin antagonistit

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

### Veno-okklusiivinen sairaus

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

### Fruktoosi-intoleranssi

Jauhe sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### Sildenafilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

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

#### Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien kanssa

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

##### *In vitro* -tutkimukset

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

##### *In vivo* -tutkimukset

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

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

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

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

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

Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin samanaikaisesti 125 mg bosentaania (indusoi kohtalaisesti CYP3A4:ää, CYP2C9:ää ja mahdollisesti CYP2C19:ää) kahdesti vuorokaudessa ja 80 mg sildenafiliia kolmesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) 6 päivän ajan, sildenafiliin AUC-arvo pieneni 63 %. Populaatiofarmakokineettinen analyysi sildenafiliitiedoista osoitti sildenafiliialtistuksen vähentyneen, kun lääkettä annettiin yhdessä bosentaanin kanssa (tiedot olivat peräisin aikuisille pulmonaalihypertensiopotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joista yksi oli 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin suun kautta annetun sildenafiliin [20 mg x 3/vrk] tehoa ja turvallisuutta stabiiliin bosentaaniannokseen [62,5–125 mg x 2/vrk] lisättynä). Vähentyminen oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla havaittu altistuksen vähentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Sildenafiliin vaikutukset muihin lääkkeisiin

##### In vitro -tutkimukset

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

Sildenafiliin ja epäspesifisten fosfodiesterasiiestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

### In vivo -tutkimukset

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

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

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

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

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

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

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

Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa annettiin potilaille, joiden hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla (alfasalpaaja), samanaikaisesti sekä doksatsosiinia (4 mg ja 8 mg) että sildenafiliä (25 mg, 50 mg tai 100 mg). Näissä tutkimusryhmissä todettiin, että makuuasennossa mitattuina systolinen ja diastolinen verenpaine alenivat lisää keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa mitattu verenpaine aleni lisää 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun potilaille, joiden tila oli saatu stabiloitua doksatsosiinilla, annettiin samanaikaisesti sildenafiliä, joillakin harvoilla potilailla ilmoitettiin oireista posturaalista hypotensiota. Näillä potilailla ilmoitettiin heitehuimausta ja pyöräytystä, mutta ei pyörtymisiä. Samanaikainen sildenafiliin anto alfasalpaajaa saavalle potilaalle voi johtaa oireiseen hypotensioon herkällä yksilöllä (ks. kohta 4.4).

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

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

Riosiguaatti: Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja ehkäisy miehille ja naisille

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

#### Raskaus

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

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Revatio-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

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

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

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

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

#### Haittavaikutukset taulukoituna

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

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

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



<b>MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Tuntematon	<i>hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt
Yleiset	gastritti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	
Yleiset	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu
Tuntematon	<i>ihottuma</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset	kipu raajoissa
Yleiset	lihaskipu, selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset	hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset	siittimen verenvuoto, hematospermia, gynekomastia
Tuntematon	<i>priapismi, voimistunut erektio</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset	kuume

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 94 (41 %) potilaalla 229:stä sildenafiliä saaneesta tutkittavasta. Näistä 94:stä tutkittavasta, joilla raportoitiin vakava haittavaikutus, 14/55 (25,5 %) kuului pienen

annoksen ryhmään, 35/74 (47,3 %) keskisuuren annoksen ryhmään ja 45/100 (45 %) suuren annoksen ryhmään. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 1\%$ :lla sildenafilipitoista (yhdistetyt annokset) olivat keuhkokuume (7,4 %), sydämen vajaatoiminta (5,2 %), pulmonaalihypertensio (5,2 %), ylempien hengitysteiden infektiot (3,1 %), sydämen oikean kammion vajaatoiminta (2,6 %), gastroenteriitti (2,6 %), pyörtyminen (2,2 %), bronkiitti (2,2 %), bronkopneumonia (2,2 %), arteriaalinen pulmonaalihypertensio (2,2 %), rintakipu (1,7 %), hammaskaries (1,7 %), sydänperäinen sokki (1,3 %), virusperäinen gastroenteriitti (1,3 %) ja virtsatieinfektio (1,3 %).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimusten mukaan sildenafili on selektiivinen PDE5:n suhteen. Sen vaikutus PDE5:een on potentimpi kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriiniin. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 10-kertainen verrattuna PDE6:een, joka osallistuu fototransduktioon verkkokalvossa. Sildenafilin PDE5-selektiivisyys on 80-kertainen verrattuna PDE1:een ja yli 700-kertainen verrattuna PDE2:een,

PDE3:een, PDE4:ään, PDE7:ään, PDE8:aan, PDE9:ään, PDE10:een ja PDE11:een. Mikä tärkeintä, sildenafiliin PDE5-selektiivisyys on yli 4 000-kertainen verrattuna PDE3:een, joka on cAMP-spesifinen fosfodiesteri-isoformi ja osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn.

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

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

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

Joillakin tutkimushenkilöillä havaittiin Farnsworth-Munsell 100 -sävytestissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erotuskyvyssä (sininen/vihreä) yhden tunnin kuluttua 100 mg:n annoksesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei enää ollut havaittavissa. Tämä muutos värisävyjen erotuskyvyssä liittyy oletettavasti estovaikutukseen, joka sildenafiliilla on verkkokalvon fototransduktiokaskadiin osallistuvaan PDE6:een. Sildenafilii ei vaikuta näöntarkkuuteen eikä kontrastiherkkyyteen. Pienessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla (n = 9) oli todettu varhainen ikään liittyvä silmänpohjan rappeuma, 100 mg sildenafiliä kerta-annoksena ei muuttanut merkittävästi tehtyjen näkötestien (näöntarkkuus, Amslerin ruudukko, värisävyjen erotuskyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetri ja häikäisytesti) tuloksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla*

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

Sildenafilii (tai lumelääke) lisättiin potilaiden peruslääkitykseen, joka saattoi olla yhdistelmähoitoa veren hyytymistä estävällä lääkkeellä, digoksiinilla, kalsiuminsalpaajilla, diureeteilla tai hapella. Prostasykliinin, prostasykliinianalogien, endoteliiniantagonistien ja arginiinilisän anto lisälääkkeenä

tutkimuspotilaille ei ollut sallittua. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joiden aiempi bosentaanihoito oli epäonnistunut.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä todettu muutos lähtötilanteesta viikolla 12 tehtyyn uusintatestiin. Kuuden minuutin kävelytestin tulos parani sildenafiliin kaikissa kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna 6 minuutin kävelytestin tulos piteni 45 metriä ( $p < 0,0001$ ) 20 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä, 46 metriä ( $p < 0,0001$ ) 40 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ( $p < 0,0001$ ) 80 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä. Sildenafilianokset eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan. Niiden potilaiden kohdalla, joiden 6 minuutin kävelytestin tulos lähtötilanteessa oli  $< 325$  m, vaikutus parani suurempia annoksia käytettäessä (lumelääkkeen suhteen korjattuna tulos parani 58 metriä sildenafilia 20 mg x 3/vrk saaneilla, 65 metriä 40 mg x 3/vrk saaneilla ja 87 metriä 80 mg x 3/vrk saaneilla potilailla).

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

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

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

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

#### Aiemmin hoitamattomien potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

#### Teho aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa)

Tämä satunnaistettu ja lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus tehtiin 267 pulmonaalihypertensiopotilaalle, joiden tila oli stabiloitu laskimoon annettavalla epoprostenolilla. Osalla näistä potilaista oli primaarinen pulmonaalihypertensio (212/267; 79 %) ja osalla

sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (55/267; 21 %). Useimpien potilaiden toimintakykyluokka (WHO) oli lähtötilanteessa II (68/267; 26 %) tai III (175/267; 66 %). Pienemmällä osalla potilaista toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa I (3/267; 1 %) tai IV (16/267; 6 %). Joidenkin potilaiden (5/267; 2 %) toimintakykyluokka ei ollut tiedossa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä tai sildenafiliä (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä laskimoon annettavan epoprostenolin kanssa.

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

Sildenafilipotilaiden keskimääräinen keuhkovaltimopaine (mPAP) pieneni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Keskimääräinen hoitovaikutus oli -3,9 mmHg sildenafiliin eduksi lumelääkkeen suhteen korjattuna (95 % CI: -5,7; -2,1) ( $p = 0,0003$ ). Toissijainen päätetapahtuma oli aika potilaan tilan huononemiseen, joka on määritelty ajaksi satunnaistamisesta ensimmäiseen kliinisen tilan huononemista osoittavaan tapahtumaan (kuolema, keuhkon siirto, bosentaanin hoidon aloittaminen tai epoprostenolin hoidon muuttamista vaatinut tilan heikkeneminen). Sildenafilihoito pidensi merkittävästi aikaa pulmonaalihypertensiopotilaan tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeeseen ( $p = 0,0074$ ). 23 potilaalla ilmeni tilan huononemiseen liittyviä tapahtumia lumelääkeryhmässä (17,6 %) verrattuna sildenafiliryhmän 8 potilaaseen (6,0 %).

#### *Epoprostenolitaustatutkimuksen pitkän aikavälin eloonjäämistiedot*

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

#### Teho ja turvallisuus aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoidossa (yhdistelmähoito bosentaanin kanssa)

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

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

lähtötilanteesta oli kuitenkin -18.32 m (95 % CI: -65.66 – 29.02) sildenafiliryhmässä ja 17,50 m (95 % CI: -9.41 – 44.41) lumelääkeryhmässä.

Kaiken kaikkiaan haattatapahtumat olivat yleensä samankaltaisia kahdessa hoitoryhmässä (sildenafilii + bosentaani vs. pelkkä bosentaani). Haattatapahtumat olivat yhtäpitäviä sildenafilii-monoterapian yleisesti tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Pediatriset potilaat

#### *Pulmonaalihypertensio*

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

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

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

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

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

**Taulukko 2: Lumelääkekorjattu maksimaalisen VO<sub>2</sub>:n %-muutos lähtötilanteesta aktiivihoitoryhmissä**

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

*lumelääkeryhmä, n = 29*

*Arviot perustuvat ANCOVA:an ja ne on korjattu kovariaattien lähtötilanteen maksimaalisen VO<sub>2</sub>:n, etiologian ja painoryhmän suhteen.*

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

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

Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot

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

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

Tutkimuksen aikana raportoitiin yhteensä 42 kuolemantapausta, joko hoidon aikana tai osana eloonjäämis seuranta. 37 kuolemaa ilmeni ennen tutkimuskomitean päätöstä antaa tutkittaville pienempi annos. Päätös perustui kuolleisuudessa havaittuun epätasapainoon suurempien sildenafiliannosten yhteydessä. Nämä 37 kuolemantapausta jakaantuivat seuraavasti: kuolemantapausten määrä (%) oli 5/55 (9,1 %) pienen sildenafiliannoksen ryhmässä, 10/74 (13,5 %) keskisuuren annoksen ja 22/100 (22 %) suuren annoksen ryhmässä. Jälkeenpäin ilmoitettiin lisäksi 5

kuolemantapausta. Kuolinsyyt olivat tyypillisiä pulmonaalihypertensiota sairastaville potilaille. Pulmonaalihypertensiota sairastaville pediatriisille potilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksimaalinen VO<sub>2</sub> arvioitiin 1 vuoden kuluttua lumelääkekontrolloidun tutkimuksen alkamisesta. Niiden sildenafilihoitoa saaneiden tutkittavien joukossa, jotka kehityksellisesti kykenivät suorittamaan sydän-keuhkorasituskokeen, 59 tutkittavalla 114:stä (52 %) ei ollut havaittu maksimaalisen VO<sub>2</sub>-arvon heikentyneen lainkaan sildenafilihoitoa aloituksen jälkeen. Vastaavasti 191:llä kaikkiaan 229 tutkittavasta (83 %), jotka olivat saaneet sildenafiliä, WHO:n luokituksen mukainen toimintakykyluokka oli säilynyt ennallaan tai parantunut 1 vuoden arvioinnin kohdalla.

### *Vastasyntyneen pulmonaalihypertensio*

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

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat hoidon epäonnistuminen, joka määriteltiin tutkimuksessa PPHN:n lisähoidon tarpeena, veren kehonulkoisen hapettamishoidon tarpeena tai kuolemana tutkimuksen aikana, ja iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut. Ero hoidon epäonnistumisessa kahden hoitoryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (27,6 % iNO + IV sildenafili -ryhmällä ja 20,0 % iNO + lumelääke -ryhmällä). Potilailla, joiden hoito ei epäonnistunut, keskimääräinen iNO-hoitoon käytetty aika IV-tutkimuslääkkeen aloittamisen jälkeen oli sama, noin 4,1 päivää, molemmilla hoitoryhmillä.

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

Ruoka hidastaa sildenafilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki (T<sub>max</sub>) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) pienenee keskimäärin 29 %. Ruoka ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi imeytymisasteeseen (AUC-arvo pieneni 11 %).

### Jakautuminen

Sildenafilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V<sub>ss</sub>) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Kun annostus suun kautta on 20 mg x 3/vrk, sildenafilin enimmäiskokonaispitoisuus plasmassa on vakaassa tilassa keskimäärin 113 ng/ml. Sildenafili ja sen



tärkein kiertävä metaboliitti, N-desmetyyli, sitoutuvat plasman proteiineihin noin 96-prosenttisesti. Proteiineihin sitoutuminen ei ole riippuvainen lääkeaineen kokonaispitoisuudesta.

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### Vanhuks

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

##### Munuaisten vajaatoiminta

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

##### Maksan vajaatoiminta

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

##### Populaatiofarmakokinetiikka

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

### Pediatriset potilaat

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kun rottaemoja hoidettiin sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen sildenafiliannoksella 60 mg/kg, poikueet pienenevät, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten ruumiinpaino aleni ja neljän päivän eloonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä annostuksella 20 mg x 3/vrk. Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Jauhe oraalisuspensiota varten:

Sorbitoli  
Sitruunahappo, vedetön  
Sukraloosi  
Natriumsitraatti  
Ksantaanikumi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Natriumbentsoaatti (E 211)  
Piidioksidi, kolloidinen vedetön

#### Viinirypälearomi:

Maltodekstriini  
Viinirypälemehukonsentraatti  
Akaasiakumi  
Ananasmehukonsentraatti  
Sitruunahappo, vedetön  
Luontainen aromi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun oraalisuspension säilyvyys on 30 vuorokautta.

## 6.4 Säilytys

### Jauhe

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### Oraalisuspensio

Säilytä alle 30 °C tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi 125 ml:n ruskea lasipullo (jossa polypropeeninen kierrekorkki) sisältää 32,27 g jauhetta oraalisuspensiota varten.

Yksi käyttökuntoon saatettu pullo sisältää 112 ml oraalisuspensiota, josta 90 ml on tarkoitettu annettavaksi potilaalle.

Pakkauskoko: 1 pullo.

Jokainen pakkaus sisältää myös polypropeenisen mittamukin (varustettu 30 ml:n mitta-asteikolla), polypropeenisen annosruiskun (3 ml), jossa on HDPE-mäntä, ja pullon kaulaan painettavan LDPE-sovittimen.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

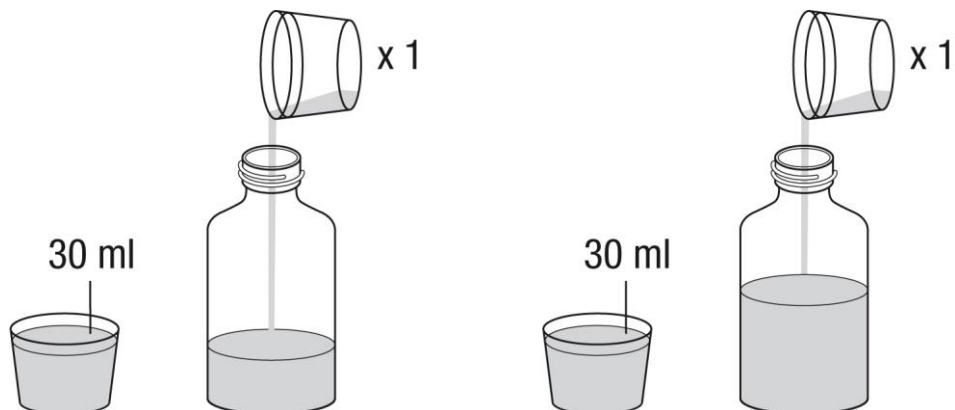
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Farmaseutin suositellaan saattavan Revatio-oraalisuspension käyttökuntoon ennen sen toimittamista potilaalle.

### Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen

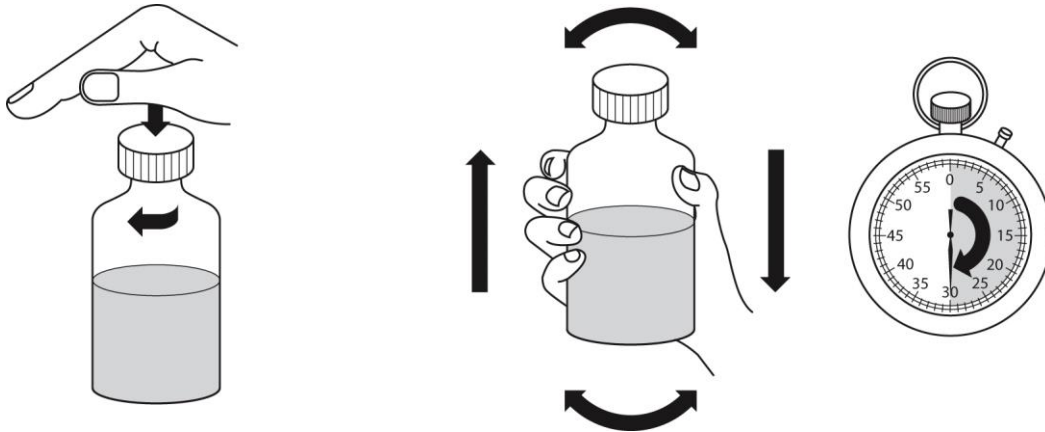
**Huom!** Pullon sisällön käyttökuntoon saattamiseen on käytettävä 90 ml:n kokonaistilavuus (3 x 30 ml) vettä käytettävästä annoksesta riippumatta.

1. Naputtele pulloa, jotta jauhe irtoaa sen seinästä.
2. Poista korkki.
3. Mittaa 30 ml vettä täyttämällä mittamuki (mukana pakkauksessa) merkkiviivaan saakka ja kaada vesi sitten pulloon. Mittaa mittamukiin vielä 30 ml vettä ja lisää se pulloon. (kuva 1).



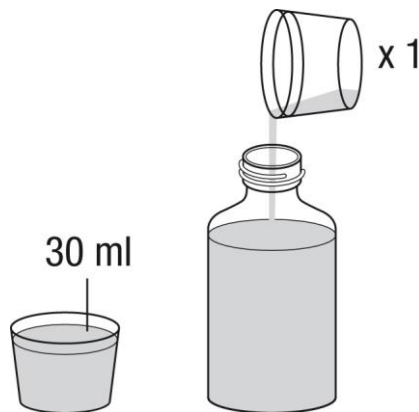
kuva 1

4. Kierrä korkki kiinni ja ravista pulloa voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan. (kuva 2).



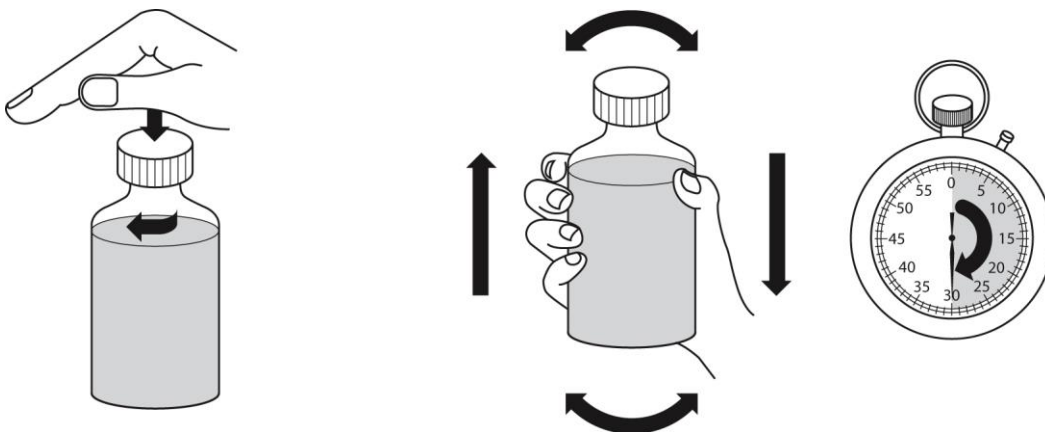
kuva 2

5. Poista korkki.  
6. Mittaa mittamukiin vielä 30 ml vettä ja lisää se pulloon. Pulloon on aina lisättävä yhteensä 90 ml (3 x 30 ml) vettä käytettävästä annoksesta riippumatta. (kuva 3).



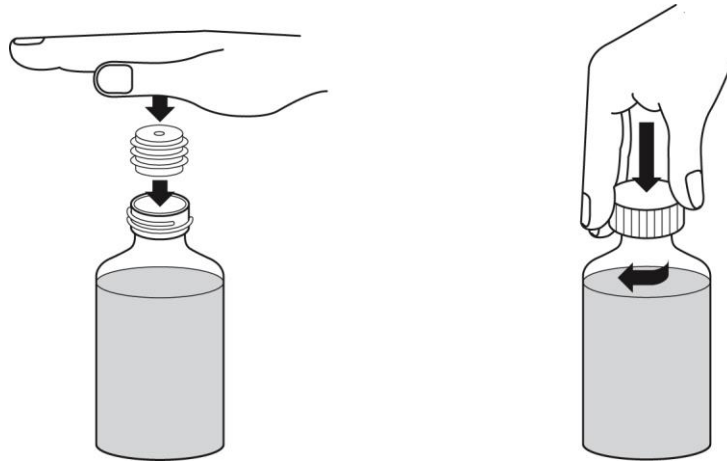
kuva 3

7. Kierrä korkki kiinni ja ravista pulloa voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan. (kuva 4).



kuva 4

8. Poista korkki.
9. Paina sovitin pullon kaulaan (kuvan 5 osoittamalla tavalla). Sovittimen avulla voit vetää pullosta lääkettä annosuiskuun. Kierrä korkki takaisin kiinni pulloon.

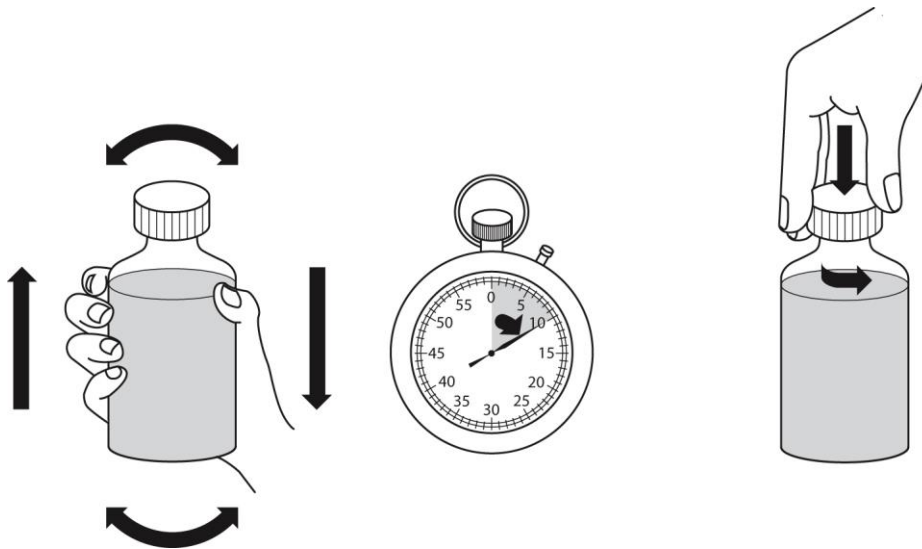


kuva 5

10. Käyttökuntoon saatetusta jauheesta muodostuu valkoinen, viinirypäleen makuinen oraalisuspensio. Kirjoita käyttökuntoon saatettua oraalisuspensiota sisältävän pullon etikettiin viimeinen käyttöpäivämäärä (käyttökuntoon saatetun oraalisuspension viimeinen käyttöpäivämäärä on 30 päivän kuluttua käyttökuntoon saattamisesta). Tämän päivämäärän jälkeen käyttämättä jäävä oraalisuspensio on hävitettävä tai palautettava apteekkiin.

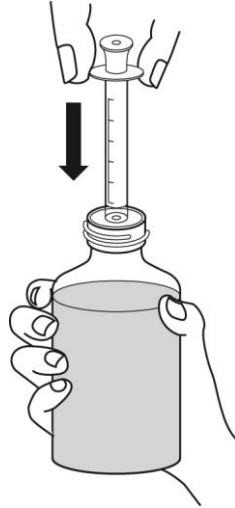
#### Käyttöohjeet

1. Ravista käyttökuntoon saatetun oraalisuspension sisältävää pulloa voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan ennen käyttöä. Korkki on oltava tällöin suljettuna. Poista korkki. (kuva 6).



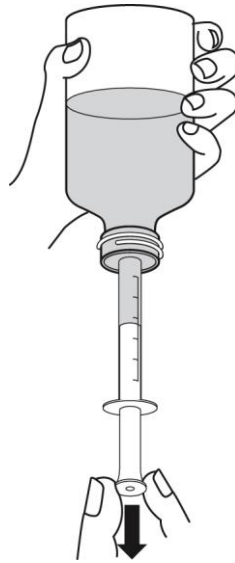
kuva 6

2. Aseta pullo pystysuoraan asentoon tasaiselle alustalle ja työnnä annosruiskun kärki sovittimeen. (kuva 7).



kuva 7

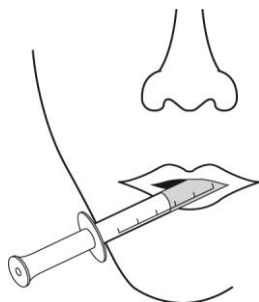
3. Pidä annosruiskua paikallaan sovittimessa ja käännä pullo ylösalaisin. Vedä annosruiskun mäntää hitaasti ulospäin sinulle määrättyä annosta osoittavaan merkkiviivaan saakka (1 ml vastaa 10 mg:n annosta, 2 ml vastaa 20 mg:n annosta). Jotta saat tarkan annoksen, männän yläreunan on oltava annosruiskun merkkiviivan kohdalla. (kuva 8).



kuva 8

4. Jos ruiskussa näkyy isoja ilmakuplia, paina mäntää hitaasti ruiskuun sisäänpäin. Lääke palautuu näin pulloon. Toista kohta 3.
5. Pidä annosruiskua edelleen paikoillaan ja käännä pullo takaisin pystyasentoon. Irrota annosruisku pullosta.

6. Aseta annosruiskun kärki suuhun. Osoita annosruiskun kärjellä posken sisäpintaan. Paina annosruiskun mäntää **HITAASTI** sisäänpäin. Älä ruiskauta lääkettä ruiskusta nopeasti. Jos lääke annetaan lapselle, varmista ennen lääkkeen antamista, että lapsi istuu tai että häntä pidetään pystyasennossa. (kuva 9).



kuva 9

7. Kiinnitä korkki takaisin pulloon, sovitin jää paikalleen pulloon. Pese annosruisku seuraavien ohjeiden mukaisesti.

Ruiskun puhdistaminen ja säilyttäminen:

1. Ruisku on pestävä jokaisen käyttökerran jälkeen. Vedä mäntä irti ruiskusta ja pese kumpikin osa vedellä.
2. Kuivaa mäntä ja ruisku. Paina mäntä takaisin ruiskuun. Säilytä ruisku turvallisessa, puhtaassa paikassa yhdessä lääkkeen kanssa.

Käyttökuntoon saatetun oraalisuspension saa antaa vain pakkauksen sisältämällä annosruiskulla. Katso tarkemmat käyttöohjeet pakkausselosteesta.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/318/003

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.10.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.9.2010

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.6.2020

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