

Revatio®

R EF

Viatriis

Injektionsvätska, lösning 0,8 mg/ml
(Klar, färglös lösning)

Medel mot pulmonell arteriell hypertension

Aktiv substans:

Sildenafil

ATC-kod:

G04BE03

Läkemedel från Viatriis omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 22 april 2024.

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

Svårt nedsatt leverfunktion.

Nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt.

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

Dosering

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

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

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

Dosering

Vuxna

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

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

Patienter med annan medicinering

I allmänhet bör dosjusteringar endast administreras efter noggrann nytta/risk-utvärdering. En sänkning av dosen till 10 mg två gånger dagligen bör övervägas när sildenafil ges till patienter som samtidigt får CYP3A4-hämmare såsom erytromycin eller saquinavir.

Dosreduktion till 10 mg en gång dagligen rekommenderas vid samtidig administrering med mer potenta CYP3A4-hämmare såsom klaritromycin, telitromycin och nefazodon. För användning av sildenafil tillsammans med de mest potenta CYP3A4-hämmarna, se avsnitt Kontraindikationer. Dosjusteringar för sildenafil kan behövas vid samtidig administrering med CYP3A4-inducerare (se avsnitt Interaktioner).

Speciella patientgrupper

Äldre(≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Avbrytande av behandling

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

Administreringssätt

Revatio injektionsvätska, lösning, är för intravenös användning och ges som en bolusinjektion.

Se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering för ytterligare information om användning.

Varningar och försiktighet

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

Effekten av Revatio har inte fastställts hos patienter med svår pulmonell arteriell hypertension (funktionsklass IV). Om den kliniska situationen förvärras bör behandlingar som är

rekommenderade vid svårare sjukegrad (t ex epoprostenol) övervägas (se avsnitt Dosering).

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

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

Retinitis pigmentosa

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

Vasodilaterande effekter

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

Kardiovaskulära riskfaktorer

Vid uppföljning efter godkännandet av sildenafil vid manlig erektil dysfunktion har allvarliga kardiovaskulära händelser rapporterats, vilka haft ett tidssamband med användning av sildenafil. Dessa har

innefattat hjärtinfarkt, instabil angina, plötslig hjärtdöd, ventrikulär arytmi, cerebrovaskulär blödning, övergående ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Många fall rapporterades ha inträffat under eller kort tid efter sexuell aktivitet och några rapporterades ha inträffat kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

Priapism

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

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

Vaso-ocklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

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

Synstörningar

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

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

Alfa-receptorblockerare

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

Blödningsrubbningar

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

Vitamin K-antagonister

Hos patienter med arteriell hypertension kan det finnas en ökad risk för blödning vid insättande av sildenafil till dem som redan

använder Vitamin K-antagonister, särskilt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension orsakad av bindvävssjukdom.

Veno-ocklusiv sjukdom

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

Användning av sildenafil tillsammans med bosentan

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

Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

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

Interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på intravenöst sildenafil

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

Effekter av andra läkemedel på oralt sildenafil

In vitro studier

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

In vivo studier

Samtidig administrering av oral sildenafil och intravenös epoprostenol har utvärderats (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

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

Försiktighet rekommenderas därför i fall av samtidig behandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effekter av oralt sildenafil på andra läkemedel

In vitro studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450 isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 (IC₅₀ >150 µM).

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

In vivo studier

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

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

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

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

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

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

som uppvisats bland friska frivilliga vid samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre gånger dagligen (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

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

Sildenafil (100 mg oral engångsdos) påverkade inte farmakokinetik en vid steady state för HIV proteashämmaren saquinavir, som är ett CYP3A4-substrat/hämmare.

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

Riociguat

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

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

Tillägg av en engångsdos sildenafil till sakubitril/valsartan vid steady state hos patienter med hypertension var associerad med en signifikant större blodtryckssänkning jämfört med när enbart sakubitril/valsartan administrerades. Därför ska försiktighet iakttas när sildenafil sätts in hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

Graviditet

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

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

Amning

Inga adekvata och väl kontrollerade studier på ammande kvinnor har utförts. Data från en ammande kvinna visade att sildenafil och dess aktiva metabolit

N-desmetylsildenafil utsöndras i bröstmjolk i mycket låga halter. Det finns inga kliniska data vad gäller biverkningar hos spädbarn som ammas, men de mängder som intas förväntas inte orsaka några biverkningar. Förskrivaren ska noga bedöma moderns kliniska behov av sildenafil och eventuella biverkningar på det ammade barnet.

Fertilitet

Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Fertilitet

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

Trafik

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

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

Biverkningar

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

Intravenös användning

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

Den öppna, endos-studien A1481262 genomfördes på en klinik för att utvärdera säkerheten, tolerabiliteten samt farmakokinetiken av en intravenös dos av sildenafil (10 mg) administrerad som en bolusdos till försökspersoner med pulmonell arteriell hypertension

(PAH) som redan var stabila på oral behandling med Revatio 20 mg tre gånger dagligen.

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

Oral administrering

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

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

I en studie för att utvärdera effekterna av olika dosnivåer av sildenafil överensstämde säkerhetsdatan för sildenafil 20 mg tre gånger dagligen (rekommenderad dos) och den för sildenafil 80 mg

tre gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade dosen) med den säkerhetsprofil som fastställts för sildenafil i tidigare PAH-studier med vuxna.

Lista över biverkningar

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

Rapporter från händelser efter godkännandet är inkluderade i kursivstil.

Tabell 1: Biverkningar från placebokontrollerade sildenafilstudier på PAH och från erfarenheter hos vuxna efter godkännandet

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Vanliga	celluliter, influensa, bronkit, sinuit, rinit, gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi
Metabolism och nutrition	

Vanliga	vätskeretention
Psykiska störningar	
Vanliga	sömnsvårigheter, ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
Ögon	
Vanliga	retinalblödning, synnedsättning, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi
Mindre vanliga	minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsockklusion*, synfältstörningar*</i>
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>plötsligt hörselbortfall</i>
Blodkärl	
Mycket vanliga	blodvallningar
Ingen känd frekvens	<i>hypotension</i>
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	näsblod, hosta, nästäppa

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, dyspepsi
Vanliga	gastrit, gastroesofagal reflux, hemorrojder, utspändhet i buken, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	alopeci, erytem, nattliga svettningar
Ingen känd frekvens	<i>hudutslag</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	värk i extremiteter
Vanliga	myalgi, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	blödning i penis, blod i sädesvätska, gynaecomasti
Ingen känd frekvens	<i>priapism, ökad erektion</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	feber

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Sildenafil är en potent och selektiv hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cGMP. Förutom att enzymet finns i corpus cavernosum i penis, finns PDE5 också i lungkärlsväggarnas muskulatur. Sildenafil ökar på så sätt cGMP i lungkärlens glatta muskelceller vilket resulterar i avslappning. Hos

patienter med pulmonell arteriell hypertension kan detta leda till vasodilatation av lungkärnen och, i mindre utsträckning, generell vasodilatation.

Farmakodynamiska effekter

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

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

Orala engångsdoser av sildenafil upp till 100 mg hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt relevanta effekter på EKG. Inga kliniskt

relevanta effekter på EKG rapporterades efter upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

En dos om 10 mg Revatio injektionsvätska, lösning, förutses ge en total exponering av fri sildenafil och dess N-desmetyl-metabolit vars sammanslagna effekt är jämförbar med den av 20 mg oral dos. Detta baseras enbart på farmakokinetisk data (se avsnitt Farmakokinetik Farmakokinetiska egenskaper). Konsekvenserna av den efterföljande lägre exponeringen av N-desmetyl-metaboliten observerad efter upprepad intravenös administrering av Revatio har inte dokumenterats. Inga kliniska studier har utförts för att visa att dessa formuleringar har jämförbar verkan.

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienter med alla sildenafildoserna uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artärtryck (mPAP) och pulmonell vaskulär resistens (PVR) jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad behandlingseffekt var -2,7 mmHg ($p = 0,04$), -3,0 mmHg ($p = 0,01$) och -5,1 mmHg ($p < 0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Placebokorrigerad behandlingseffekt av PVR var -178 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) och -320 dyne.sec/cm⁵

($p < 0,0001$) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Den procentuella minskningen i PVR (11,2 %, 12,9%, 23,3%) var proportionellt större än minskningen i systemisk vaskulär resistans (SVR) (7,2 %, 5,9%, 14,4%) vid 12 veckor för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Sildenafilns effekt på mortalitet är inte känd.

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

Långtidsöverlevnadsdata i den naiva populationen

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

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

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 267 patienter med PAH som stabiliserats på intravenös

epoprostenol. PAH patienterna inklusive de med primär pulmonell arteriell hypertension (212/267, 79 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (55/267, 21 %).

De flesta patienter var WHO Funktionsklass II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %); färre patienter var Klass I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) vid studiestarten; några få patienter (5/267, 2 %) var WHOs funktionsklass okänd. Patienter randomiserades till placebo eller sildenafil (genom en fix titrering som startade från 20 mg till 40 mg och sedan 80 mg tre gånger dagligen om tolererat) vid samtidig användning av intravenös epoprostenol.

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

Patienter på sildenafil uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artärtryck (mPAP) jämfört med dem som fick placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade behandlingseffekt på -3,9 mmHg observerades i sildenafils favör (95 % CI: -5,7, -2,1) ($p=0,00003$).

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

Långtidsöverlevnadsdata i studien med bakgrundsbehandling med epoprostenol

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

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

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 103 patienter med PAH som hade behandlats med bosentan under minst tre månader. Bland PAH-patienterna fanns både primär PAH och PAH associerad med bindvävssjukdom. Patienterna randomiserades till placebo eller sildenafil (20 mg tre gånger dagligen) i kombination med bosentan (62,5 mg–125 mg två gånger dagligen). Primär endpoint för effekt var förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid

vecka 12. Resultaten indikerar att det inte finns någon signifikant skillnad i den genomsnittliga förändringen från baseline för 6 minuters gångsträcka vid en jämförelse mellan 20 mg sildenafil och placebo (13,62 m (95% CI: -3,89 till 31,12) respektive 14,08 m (95% CI: -1,78 till 29,95)).

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

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

Effekter på dödlighet hos vuxna med PAH

En studie för att undersöka effekterna av olika dosnivåer av sildenafil på dödligheten hos vuxna med PAH utfördes efter att en ökad risk för dödlighet hade observerats hos pediatrika patienter som tar en hög dos sildenafil tre gånger dagligen, baserat på kroppsvikt, jämfört med dem som tar en lägre dos i långtidsuppföljningen i den pediatrika kliniska prövningen.

Studien var en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie med 385 vuxna med PAH. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1:1 till en av tre dosgrupper (5 mg tre gånger dagligen (4 gånger lägre än den rekommenderade dosen), 20 mg tre gånger dagligen (den rekommenderade dosen) och 80 mg tre gånger dagligen (4 gånger den rekommenderade dosen)). Totalt sett var majoriteten av personerna PAH-behandlingsnaiva (83,4 %). För de flesta var PAH-etnologin idiopatisk (71,7 %). Den vanligaste WHO-funktionsklassen var klass III (57,7 % av personerna). Alla tre behandlingsgrupper var vid baslinjen väl balanserade vad gäller demografi för olika strata avseende tidigare PAH-behandling och PAH-etnologi, samt WHO:s kategorier för funktionsklass.

Frekvensen för dödlighet var 26,4 % (n = 34) för dosen 5 mg tre gånger dagligen, 19,5 % (n = 25) för dosen 20 mg tre gånger dagligen och 14,8 % (n = 19) för dosen 80 mg tre gånger dagligen.

Pediatrik population

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd

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

De ko-primära effektmått var frekvensen av behandlingssvikt, vilken definierades som behovet av ytterligare behandling riktad

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

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Eliminering

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

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

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

Njurinsufficiens

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

Leverinsufficiens

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

Populationsfarmakokinetik

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

Prekliniska uppgifter

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

I studier i råttor sågs hos avkomman, som exponerats pre- och postnalt då moderdjuren behandlats med 60 mg/kg sildenafil, en minskad kullstorlek, en lägre vikt dag 1 och en minskad överlevnad dag 4. Effekter i icke-kliniska studier sågs endast vid exponeringar

motsvarande ca 50 gånger dem som förväntas för människa vid 10 mg intravenös administrering tre gånger dagligen, vilket är avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha en begränsad klinisk relevans.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Glukos

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel eller intravenösa spädningsvätskor förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kräver ingen spädning eller blandning före användning.

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

Kemisk och fysikalisk kompatibilitet har visats med följande spädningsvätskor:

5 % glukoslösning

Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)

Ringer-laktat lösning

5 % glukos/0.45% natriumkloridlösning

5 % glukos/Ringer-laktat lösning

5 % glukos/20 mmol/L kaliumkloridlösning

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 0,8 mg/ml Klar, färglös lösning

20 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF