

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Mysildecard 20 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett (ungefär 6,5 mm i diameter) märkt med M på ena sidan och med SL över 20 på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Pediatrik population

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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 Mysildecard bör alternativa behandlingar övervägas.

Dosering

Vuxna

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

Pediatrisk population (1 år till 17 år)

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

Patienter med annan medicinering

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

Speciella patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population (barn under 1 år och nyfödda)

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

Avbrytande av behandling

Begränsade data antyder att ett plötsligt avbrytande av behandling med sildenafil 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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

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

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

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

- Svårt nedsatt leverfunktion,
- Nyligen genomgången stroke eller hjärtinfarkt,
- Svår hypotension (blodtryck <90/50 mmHg) vid behandlingsstart.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Retinitis pigmentosa

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

Vasodilaterande effekter

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

Kardiovaskulära riskfaktorer

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

Priapism

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

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

Vaso-okklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

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

Synstörningar

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

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

Alfa-receptorblockerare

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

Blödningsrubbningar

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

Vitamin K-antagonister

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

Veno-ocklusiv sjukdom

Det finns inga tillgängliga data där sildenafil givits till patienter med pulmonell arteriell hypertension associerad med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Fall av livshotande lungödem har dock rapporterats med 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 4.5 och 5.1).

Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

Säkerheten och effektiviteten av sildenafil vid användning tillsammans med andra PDE5-hämnande produkter, inklusive den kombinerande användningen av sildenafil för erektil dysfunktion har inte studerats hos PAH-patienter och sådan samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Natrium innehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på sildenafil

In vitro studier

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

In vivo studier

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

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

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

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

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

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

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

HIV proteashämmaren ritonavir är en mycket potent hämmare av P450. Samtidig administrering av ritonavir vid steady state (500 mg två gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en fyrfaldig ökning av C_{max} (300%) och en elvafaldig ökning av plasma AUC (1000%). Efter 24

timmar var plasmanivåerna av sildenafil fortfarande ca 200 ng/ml, jämfört med ca 5 ng/ml när sildenafil administrerats ensamt. Dessa data överensstämmer med ritonavirs påtagliga effekter på ett flertal P450 substrat. Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är samtidig administrering av sildenafil med ritonavir kontraindicerad hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (se avsnitt 4.3). Saquinavir är en HIV proteashämmare som hämmar CYP3A4. Samtidig administrering av saquinavir vid steady state (1200 mg, tre gånger dagligen) och sildenafil (100 mg, engångsdos) resulterade för sildenafil i en ökning av både C_{max} (140%) och AUC (210%). Sildenafil hade ingen effekt på saquinavirs farmakokinetik. För dosrekommendationer, se avsnitt 4.2.

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

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

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

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

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

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

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

Effekter av sildenafil på andra läkemedel

In vitro studier

Sildenafil är en svag hämmare av cytokrom P450 isoformerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 samt 3A4 (IC_{50} >150 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 sildenafil (50 mg) administrerades tillsammans med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), vilka båda metaboliseras av CYP2C9.

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

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

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

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

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

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

I tre specifika interaktionsstudier gavs alfa-receptorblockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg) och sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) samtidigt till patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabila på doxazosinbehandling. I dessa studiepopulationer observerades ytterligare sänkning av blodtrycket. I genomsnitt sjönk systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ytterligare 7/7 mmHg, 9/5 mmHg respektive 8/4 mmHg och i stående sjönk blodtrycket ytterligare 6/6 mmHg, 11/4 mmHg respektive 4/5 mmHg. När sildenafil och doxazosin administrerades samtidigt till patienter stabila på doxazosinbehandling rapporterades att ett fåtal patienter upplevde symptomatisk postural hypotension. Dessa rapporter inkluderade yrsel och 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 4.4).

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

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

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

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

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 iaktas när sildenafil sätts in hos patienter som behandlas med sakubitril/valsartan.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning gällande säkerhetsprofilen

I den placebo-kontrollerade studien av sildenafil vid pulmonell arteriell hypertension randomiserades och behandlades totalt 207 patienter med sildenafil 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 sildenafil 80 mg tre gånger dagligen.

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

I de två placebo-kontrollerade studierna var biverkningarna generellt milda till måttliga i svårhetsgrad. De vanligaste biverkningarna som rapporterades ($\geq 10\%$) för sildenafil 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 säkerhetsdata 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 sildenafil och som var mer frekventa ($>1\%$ skillnad) för sildenafil i den pivotala studien eller i den kombinerade datasammanställningen från de båda placebokontrollerade studierna vid pulmonell arteriell hypertension vid doser på 20, 40 eller 80 mg tre gånger dagligen, efter klass- och frekvensgruppering (mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $<1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)). Inom varje frekvensgruppering presenteras varje biverkning i fallande allvarlighetsgrad.

Rapporter från händelser efter godkännandet är inkluderade i kursivstil.

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 Vanliga	huvudvärk migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
Ögon Vanliga Mindre vanliga	retinalblödning, synnedsättning, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsocklusion*, synfältsstörningar*</i>
Öron och balansorgan Vanliga Ingen känd frekvens	vertigo <i>plötsligt hörselbortfall</i>
Blodkärl Mycket vanliga Ingen känd frekvens	blodvallningar <i>hypotension</i>
Andningsvägar bröstorg och mediastinum Vanliga	näsblod, hosta, nästäppa
Magtarmkanalen Mycket vanliga Vanliga	diarré, dyspepsi gastrit, gastroesofagal reflux, hemorrojder, utspändhet i buken, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad Vanliga Ingen känd frekvens	alopeci, erytem, nattliga svettningar <i>hudutslag</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv Mycket vanliga Vanliga	värk i extremiteter myalgi, ryggvärk
Njurar och urinvägar Mindre vanliga	hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

MedDRA klassificering av Organsystem (V.14.0)	Biverkningar
Mindre vanliga	blödning i penis, blod i sädesvätska, gynekomasti <i>priapism, ökad erektion</i>
Ingen känd frekvens	
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).

Pediatrisk population

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

Biverkningsprofilen som sågs i denna pediatrika studie stämde i stort sett väl med den som setts hos vuxna (se tabell1). De vanligaste biverkningarna som uppkom (med en frekvens ≥1%) hos sildenafilpatienter (kombinerade doser) och med en frekvens > 1% över placebopatienter var pyrexia, övre luftvägsinfektion, (vardera 11,5%), kräkning (10,9%), ökad erektion (inkluderande spontana peniserektioner hos manliga individer) (9,0%), illamående, bronkit (vardera 4,6%), faryngit (4,0%), rinnsnuva (3,4%) och pneumoni, rinit (vardera 2,9%).

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Sildenafil orsakar milda och övergående sänkningar av systemiska blodtrycket, vilket i de flesta fall inte ger några kliniska effekter. Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med systemisk hypertension var den genomsnittliga förändringen från basvärdet i systoliskt och diastoliskt blodtryck sänkt 9,4 mmHg respektive 9,1 mmHg. Efter en upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension observerades mindre effekt på blodtrycket (en minskning av både systoliskt och diastoliskt tryck på 2 mmHg). Vid den rekommenderade dosen om 20 mg tre gånger dagligen sågs ingen reduktion av systoliskt eller diastoliskt tryck. Orala engångsdoser av sildenafil upp till 100 mg hos friska frivilliga orsakade inga kliniskt relevanta effekter på EKG. Inga kliniskt relevanta effekter på EKG rapporterades efter upprepad dosering på 80 mg tre gånger dagligen till patienter med pulmonell arteriell hypertension.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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

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

Vid analys utifrån WHO's funktionsklass, sågs en statistiskt 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 PVRl.

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

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

Långtidsöverlevnadsdata i den naiva populationen

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

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

En randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie utfördes på 267 patienter med PAH som stabiliserats på intravenös epoprostenol. PAH patienterna inklusive de med primär pulmonell arteriell hypertension (212/267, 79%) och PAH associerad med bindvävssjukdom (55/267, 21%).

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

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka vid vecka 16. En statistiskt signifikant ökning av 6 minuters gångsträcka observerades av sildenafil jämfört med placebo. Den genomsnittliga placebokorrigerade ökningen av gångsträckan var 26 meter till sildenafil's favör (95% CI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). För patienter med en gångsträcka på ≥ 325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 38,4 meter till sildenafil's favör; för patienter med en gångsträcka på < 325 meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 2,3 meter i 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 sildenafilers 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. Efter 3 år erhöll 68% av patienterna en dos om 80 mg tre gånger dagligen. Totalt 134 patienter behandlades med sildenafil i den initiala studien och deras långtidsöverlevnadsstatus analyserades i ett minimum av 3 år. I denna population var Kaplan-Meier beräkningen av 1, 2 och 3 års överlevnad 92%, 81% respektive 74%.

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

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

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

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

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 (se nedan Pediatrik population – Pulmonell arteriell hypertension – Långtidsuppföljningsdata).

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-etiotologin 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-etologi, 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.

Pediatrisk population

Pulmonell arteriell hypertension

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

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

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

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

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

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

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

n=29 för placebogrupp

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

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

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

Långtidsuppföljningsdata

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

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

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

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

Persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd

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

De ko-primära effektmått var frekvensen av behandlingssvikt, vilken definierades som behovet av ytterligare behandling riktad mot PPHN, behov av extrakorporeal membranoxxygenering (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 behandlingsutsättningssyndrom (4 [13,8 %] personer var) och bradykardi (3 [10,3 %] personer) i behandlingsgruppen som fick iNO + IV sildenafil och pneumotorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ödem, hyperbilirubinemi, ökning av C-reaktivt protein samt hypotoni (3 [10,0 %] personer var) i behandlingsgruppen med iNO + placebo (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Eliminering

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

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Äldre

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

Njurinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance = 30 - 80 ml/min), var farmakokinetiken av sildenafil efter en peroral 50 mg engångsdos inte förändrad. Hos frivilliga med kraftig

njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance <30 ml/min), var clearance av sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC och $C_{\max}$ med i medeltal 100% respektive 88% jämfört med åldersmatchade frivilliga utan njurfunktionsnedsättning. Dessutom ökade AUC och $C_{\max}$ signifikant för

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

Leverinsufficiens

Hos frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh klass A och B), var clearance för sildenafil minskad, vilket medförde höjningar i AUC (85%) och $C_{\max}$ (47%) jämfört med åldersmatchade frivilliga utan leverfunktionsnedsättning. Därtill var AUC- och $C_{\max}$ -värden för N-desmetylmetylmetaboliten 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 dosvidden 20-80 mg tre gånger dagligen jämfört med friska frivilliga. $C_{\min}$ var dubbelt så hög som hos friska frivilliga. Båda observationerna tyder på en lägre clearance och/eller en högre oral biotillgänglighet av sildenafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (PH 102)

Kalciumvätefosfat

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 6 mPas

Titandioxid (E171)

Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Denna läkemedelsprodukt kräver ingen särskild förvaringsanvisning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-Al blisterförpackningar innehållande 90 eller 300 filmdragerade tabletter.

PVC-Al perforerade blisterförpackningar med enhetsdos med 90 × 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1134/001

EU/1/16/1134/002

EU/1/16/1134/003

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15 september 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11/2022 Information om detta läkemedel finns tillgänglig på hemsida <http://www.ema.europa.eu>