

# **Revatio-tablettien valmisteyhteenvedo 09/2011 (muuttuneet kohdat merkitty) – Fimean hyväksymä suomenkielinen käännös Euroopan lääkeviraston hyväksymästä valmisteyhteenvedosta**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Revatio 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

### *Apuaine*

Revatio-tabletit sisältävät myös 0,7 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

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

### *Pediatriset potilaat*

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

### *Annostus*

#### *Aikuiset*

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

### Muu samanaikainen lääkitys

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

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

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

#### Pediatriiset potilaat

Revation turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

1–17-vuotiaiden lasten suositusannos ≤ 20 kg painoisille lapsille on 10 mg (1 ml valmistettua suspensiota) 3 kertaa vuorokaudessa ja > 20 kg painoisille lapsille 20 mg (2 ml valmistettua suspensiota tai 1 tabletti) 3 kertaa vuorokaudessa. **Suurempia annoksia ei suositella lapsille (ks. kohta 5.1). Pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).**

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkesuspension valmistamisesta ennen antoa.

#### Hoidon lopettaminen

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

#### Antotapa

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

Valmistettu oraalisuspensio: Ravista valmistettua suspensiota huolellisesti vähintään 10 sekunnin ajan ennen tarvittavan määrän vetämistä pullosta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

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

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

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

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

Potilaat, joilla on vaikeasti heikentynyt maksan toiminta,

Äskettäin sairastettu aivohalvaus tai sydäninfarkti,

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

#### Retinitis pigmentosa

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

#### Verisuonia laajentava vaikutus

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

#### Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

### Priapismi

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

### Näköaistiin liittyvät tapahtumat

Sildenafilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näkökentän puutoksia ja joissakin tapauksissa non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION). Jos potilaalla ilmenee äkillinen näkökentän puutos, häntä on kehoitettava lopettamaan Revation käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

### Alfasalpaajat

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

### Verenvuotohäiriöt

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

### K-vitamiinin antagonistit

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

### Veno-okklusiivinen sairaus

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

### Galaktoosi-intoleranssi

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

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

##### Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin

###### *In vitro –tutkimukset*

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

###### *In vivo –tutkimukset*

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

Samanaikaisesti muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. bosentaanin, iloprostin) kanssa käytetyn sildenafiliinin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Sen vuoksi näiden samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta. Sildenafiliin ja bosentaanin välillä on farmakokineettinen yhteisvaikutus (ks. alla esitetty tieto yhteisvaikutuksista CYP3A4 indusoivista lääkeaineista ja sildenafiliinin vaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa).

Samanaikaisesti muiden PDE5-estäjien kanssa annetun sildenafiliinin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu pulmonaalihypertension hoidossa.

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

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

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

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

Kun HIV-proteaasineestäjä ritonaviiria (erittäin potentti P450:n estäjä) annettiin samanaikaisesti sildenafiliinin kanssa, sildenafiliinin enimmäispitoisuus ( $C_{max}$ ) suureni 300 % (4-kertaiseksi) ja plasmassa olevan sildenafiliinin AUC-arvo suureni 1 000 % (11-kertaiseksi). Ritonaviirin annos oli 500 mg x 2/vrk

(vakaassa tilassa) ja sildenafiliin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua plasman sildenafiliipitoisuus oli yhä noin 200 ng/ml; vastaava arvo pelkkää sildenafilia annettaessa oli noin 5 ng/ml. Tämä tulos on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien huomattavien vaikutusten kanssa. Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella sildenafilia ei saa antaa yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

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

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

Voimakkaimpien CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutukset ovat odotettavasti samanlaisia kuin ritonaviirin (ks. 4.3). CYP3A4:n estäjien kuten klaritromysiiniin, telitromysiiniin ja nefatsodonin vaikutus on odotettavasti ritonaviirin ja CYP3A4:n estäjien kuten sakinaviirin tai erytromysiiniin väliltä: altistus oletettavasti 7-kertaistuu. Siksi annoksen muuttamista suositellaan käytettäessä CYP3A4:n estäjiä (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

### Sildenafiliin vaikutukset muihin lääkkeisiin

#### *In vitro –tutkimukset*

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

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

#### *In vivo –tutkimukset*

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

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

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

Sildenafili (50 mg) ei potensoinut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemää. Sildenafili (50 mg) ei potensoinut alkoholin verenpainetta alentavaa vaikutusta terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla alkoholin enimmäispitoisuus veressä oli keskimäärin 0,8 promillea.

Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa vakaassa tilassa annettu sildenafili (80 mg x 3/vrk) suurensi bosentaanin (125 mg x 2/vrk) AUC-arvoa 50 %. Varovaisuutta suositellaan yhteisannossa.

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

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

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset ja miesten ja naisten ehkäisy

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

## Raskaus

Sildenafilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläintutkimukset eivät viittaa suoriin eivätkä epäsuoriin haittavaikutuksiin, jotka kohdistuisivat raskauteen ja alkion/sikiön kehitykseen. Eläintutkimuksissa on osoitettu toksisuutta syntymän jälkeisen kehityksen suhteen (ks. 5.3).

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

## Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko sildenafili rintamaitoon. Revatiota ei saa antaa imettäville äideille.

## Hedelmällisyys

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Pulmonaalihypertension hoitoa koskeneessa lumekontrolloidussa Revatio-päätutkimuksessa yhteensä 207 potilaalle annettiin Revatiota 20–80 mg x 3/vrk ja 70 potilaalle lumelääkettä. Hoito kesti 12 viikkoa. Päätutkimuksessa loppuun asti mukana pysyneet 259 tutkimushenkilöä siirtyivät pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkimuksessa tutkittiin enimmillään annostusta 80 mg x 3/vrk (nelinkertainen annostus verrattuna suositusannostukseen, 20 mg x 3/vrk)(n = 149 potilasta, joita hoidettiin vähintään 1 vuotta, 101:llä annostus oli 80 mg x 3/vrk). Niistä potilaista, jotka saivat sildenafilin suositusannostusta 20 mg x 3/vrk, hoidon keskeytti kokonaisuudessaan vain pieni määrä (2,9 %), saman verran kuin lumelääkettä saaneista (2,9 %).

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

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

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni > 1 %:lla Revatiolla hoidetuista potilaista ja useammin Revatiolla kuin lumelääkkeellä (ero > 1 %) pulmonaalihypertensiota



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

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b> Yleiset	Selluliitti, influenssa, määrittämätön sinuiitti
<b>Veri ja imukudos</b> Yleiset	Määrittämätön anemia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b> Yleiset	Nesteumpi
<b>Psyykkiset häiriöt</b> Yleiset	Unettomuus, ahdistuneisuus
<b>Hermosto</b> Hyvin yleiset Yleiset	Päänsärky Määrittämätön migreeni, vapina, tuntoharhat, määrittämätön poltteleva tunne, hypestesia
<b>Silmät</b> Yleiset	Verkkokalvon verenvuoto, määrittämätön näköhäiriö, näkökyvyn hämärtyminen, valonarkuus, värinäön häiriö, näköaistimusten sävyttyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verestys/punoitus
Melko harvinaiset	Näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b> Yleiset Tuntematon	Kiertohuimaus <i>Äkillinen kuuroutuminen*</i>
<b>Verisuonisto</b> Hyvin yleiset Tuntematon	Kuumotus ja punoitus <i>Hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> Yleiset	Määrittämätön keuhkoputkitulehdus, nenäverenvuoto, määrittämätön riniitti, yskä, nenän tukkoisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b> Hyvin yleiset Yleiset	Ripuli, ruoansulatushäiriöt Määrittämätön gastriitti, määrittämätön gastroenteriitti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen

**Iho ja ihonalainen kudos**

Yleiset  
Tuntematon

Hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu  
*Ihottuma*

**Luusto, lihakset ja sidekudos**

Hyvin yleiset  
Yleiset

Raajakipu  
Lihaskipu, selkäkipu

**Sukupuolielimet ja rinnat**

Melko harvinaiset  
Tuntematon

Gynekomastia  
*Priapismi, pitkittynyt erektio*

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Yleiset

Kuume

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

\* Kaikkien PDE5:n estäjien (myös sildenafilin) käytön yhteydessä on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa ja kliinisissä tutkimuksissa pienellä määrällä potilaita äkillistä kuulon heikentymistä tai kuulonmenetystä.

Miesten erektiohäiriöiden hoitoon sildenafilia käyttävillä potilailla on markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa raportoitu haittatapahtumia/reaktioita, joiden esiintymistiheyksiä ei tiedetä, kuten:

Silmäsairaudet: non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION), verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen, näkökenttäpuutokset.

*Pediatriset potilaat*

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

Tämän pediatrisen tutkimuksen haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa (ks. taulukko edellä). Yleisimmät pediatrisessa tutkimuksessa ilmenneet lääkkeestä johtuneet haittavaikutukset (esiintymistiheys ≥ 1 %) (yhdistetyt annokset), joita esiintyi Revatio-ryhmässä ≥ 1 % useammin kuin lumelääkkeellä, olivat oksentelu (5,2 %), yskä, kuume (molempia 1,7 %) ja pahoinvointi, alavatsakipu, ylävatsakipu, valonarkuus (kutakin 1,1 %). Lääkkeestä johtuvan erektion voimistumisen ja spontaanin siirtimen jäykistymisen yhdistetty esiintymistiheys oli 9,0 % yhdistetyn sildenafiliryhmän miespuolisilla tutkittavilla. Useimmat näistä lääkkeestä johtuvista haittavaikutuksista olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yhteensä 220 potilasta, jotka olivat mukana 16 viikkoa kestäneen lumelääkekontrolloidun tutkimuksen loppuun asti, jatkoi tutkimuksen pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa. Potilaat, jotka olivat saaneet aktiivihoitoa, jatkoivat samassa hoito-ohjelmassa, mutta 16 viikon ajan lumelääkettä saaneet potilaat satunnaistettiin saamaan pientä, keskisuurta tai suurta sildenafiliannosta.

Kahden vuoden kohdalla 184 potilasta oli edelleen mukaan jatkotutkimuksessa. Ensimmäisten kahden vuoden aikana sildenafiliryhmän 229 potilaasta yhteensä 4 potilaalla ilmeni vakava haittavaikutus: 1 potilaalla keskisuurta annosta saaneiden 74 potilaan ryhmässä ja 3 potilaalla suurta annosta saaneiden 100 potilaan ryhmässä. Nämä neljä haittavaikutusta olivat kouristus, yliherkkyys, hapenpuute ja kammioperäinen rytmihäiriö.

Väliallyksissä keskimääräinen hoidon kesto oli 2,2 vuotta (vaihteluväli: 0–5,0 vuotta) ja yleisimmin ilmoitettuja lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia olivat päänsärky (13,2 %), voimistunut erektio (9,0 %), oksentelu (6,8 %), vatsakipu (3,4 %), yskä ja ylävatsavaivat (molempien esiintymistiheys 2,6 %).

#### 4.9 Yliannostus

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

Yliannostuksessa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Munuaisdialyysi ei odotettavasti kiihdytä puhdistumaa, koska sildenafili sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin eikä eliminoidu virtsaan.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

#### Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla

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

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

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä todettu muutos lähtötilanteesta viikolla 12 tehtyyn uusintatestiin. Kuuden minuutin kävelytestin tulos parani sildenafiliin kaikissa kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna kävelyetäisyys piteni 45 metriä ( $p < 0,0001$ ) 20 mg:n sildenafiliryhmässä, 46 metriä ( $p < 0,0001$ ) 40 mg:n sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ( $p < 0,0001$ ) 80 mg:n sildenafiliryhmässä. Sildenafiliannot eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan.

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

Kävelyetäisyyden piteneminen tuli ilmi 4 hoitoviikon jälkeen, ja vaikutus oli yhä todettavissa viikoilla 8 ja 12. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaiset eri potilasryhmissä lähtötilanteen kävelytestin, etiologian (primaarinen ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio), WHO:n eri

toiminnallisten luokkien, sukupuolen, rodun, sijainnin, keskimääräisen keuhkovaltimopaineen ja keuhkoverenkierron vastuksen mukaan.

Kaikissa sildenafiliannosryhmissä potilaiden keskimääräinen keuhkovaltimopaine aleni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Lumelääkkeen suhteen korjattuna hoitovaikutus oli -2,7 mmHg ( $p = 0,04$ ) 20 mg x 3/vrk sildenafiliannoksella. Sildenafili 20 mg -annoksen ja tätä suurempien tutkimusannosten vaikutuksessa ei todettu eroa. Kun sildenafiliannostus oli 20 mg x 3/vrk, keuhkoverenkierron vastuksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli  $-122 \text{ dyne}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ . Viikolla 12 keuhkoverenkierron vastuksen prosentuaalinen pienenemä (11,2 %) oli 20 mg:n sildenafiliannoksella suhteessa suurempi kuin systeemisen verenkierron vastuksen pienenemä (7,2 %). Sildenafilin vaikutusta kuolleisuuteen ei tiedetä.

#### Pitkän aikavälin eloonjäämistiedot

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

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

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

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

Sildenafilipotilaiden keskimääräinen keuhkovaltimopaine (mPAP) pieneni tilastollisesti merkitsevästi verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Keskimääräinen hoitovaikutus oli -3,9 mmHg sildenafilin eduksi lumelääkkeen suhteen korjattuna (95 % CI: -5,7; -2,1) ( $p = 0,00003$ ). Toissijainen päätetapahtuma oli aika potilaan tilan huononemiseen, joka on määritelty ajaksi satunnaistamisesta ensimmäiseen kliinisen tilan huononemista osoittavaan tapahtumaan (kuolema, keuhkosiirto, bosentaanihoidon aloittaminen tai epoprostenolihoitoon muuttamista vaatinut tilan heikkeneminen). Sildenafilihoito pidensi merkittävästi aikaa pulmonaalihypertensiopotilaan tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeeseen ( $p=0.0074$ ). 23 potilaalla ilmeni tilan huononemiseen liittyviä tapahtumia lumelääkeryhmässä (17,6 %) verrattuna sildenafiliryhmän 8 potilaaseen (6,0 %).

## Pediatriset potilaat

Yhteensä 234 iältään 1–17-vuotiasta potilaista osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, monikeskustutkimukseen tehtyyn, lumelääkekontrolloituun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun annosmäärittämistutkimukseen. Potilaiden (38 % miespuolisia ja 62 % naispuolisia) paino oli  $\geq 8$  kg ja heillä oli primaarinen pulmonaalihypertensio (PPH) [33 %], tai synnynnäisestä sydänviasta johtuva PAH [oikovirtaus systeemisestä verenkierrasta keuhkoihin 36 %, kirurginen korjausleikkaus 30 %]. Yhteensä 234 potilaasta 63 (27 %) oli < 7-vuotiaita (pieni annos sildenafiliä = 2, keskiannos = 17, suuri annos = 28, lumelääke = 16) ja 171 (73 %) oli 7-vuotiaita tai sitä vanhempia (pieni annos sildenafiliä = 40, keskiannos = 38 ja suuri annos = 49, lumelääke = 44). Useimmat tutkittavat kuuluivat lähtötilanteessa WHO:n toimintakykyluokkaan I (75/234, 32 %) tai II (120/234, 51 %). Pienempi osa potilaista kuului toimintakykyluokkaan III (35/234, 15 %) tai IV (1/234, 0,4 %) ja joidenkin potilaiden osalta (3/234, 1,3 %) WHO:n toimintakykyluokkaa ei tiedetty. Potilaat eivät olleet aiemmin saaneet erityistä PAH-hoitoa eikä prostasykliinien, prostasykliinianalogien tai endoteliinireseptoriantagonistien eikä myöskään arginiinilisän, nitraattien, alfasalpaajien ja voimakkaiden CYP450 3A4:n estäjien käyttö ollut tutkimuksessa sallittua.

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

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

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

**Taulukko 2: Lumelääkekorjattu maksimaalisen  $VO_2$ :n %-muutos lähtötilanteesta aktiivihoitoryhmissä**

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

*lumelääkeryhmä, n = 29*

*Arviot perustuvat ANCOVA:an ja ne on korjattu kovariaattien lähtötilanteen maksimaalinen VO<sub>2</sub>, etiologia ja painoryhmä suhteen.*

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

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

#### Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot

Lumelääkekontrolloituun tutkimukseen mukaan otetut tutkittavat saivat osallistua pitkäaikaiseen satunnaistettuun jatkotutkimukseen, jossa alkuvaihe oli sokkoutettu ja sen jälkeen tutkittavat jaettiin saamaan avoimessa vaiheessa pientä, keskiuurta tai suurta sildenafiliannosta (samat määritelmät kuin edellä mainitussa tutkimuksessa). Annostitus oli sallittua.

Kaplan-Meier elossaoloarvio 3 vuoden kuluttua niiden potilaiden osalta, jotka lähtötilanteessa olivat > 20 kg painoisia, oli 92 % pientä annosta, 90 % keskiuurta annosta ja 84 % suurta annosta saaneiden ryhmässä. Lähtötilanteessa ≤ 20 kg painoisten potilaiden osalta elossaoloarvio oli 93 % keskiuurta annosta ja 94 % suurta annosta saaneiden ryhmässä. Yli 7 vuotta tutkimuksen aloittamisesta tehdyssä välianalyysissä raportoitiin 35 kuolemaa joko hoidon aikana tai osana elossaoloajan seuranta. Kuolemien ilmaantuvuus suurta annosta saaneiden ryhmässä oli 20 % (20/100), keskiuurta annosta saaneiden ryhmässä 14 % (10/74) ja pientä annosta saaneiden ryhmässä 9 % (5/55). Vaikka tutkijat eivät arvioineet yhdenkään kuolemantapauksista liittyneen hoitoon, tutkimuksen valvontakomitea suositteli suurta annosta saaneiden potilaiden annosten pienentämistä. Pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsipotilaille ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4). Yli 7 vuotta tutkimuksen aloittamisesta tehdyssä välianalyysissä ilmoitettiin 31 kuolemaa joko hoidon aikana tai osana elossaoloajan seuranta. Kuolemien ilmaantuvuus suurta annosta saaneiden ryhmässä oli 17 % (17/100), keskiuurta annosta saaneiden ryhmässä 12 % (9/74) ja pientä annosta saaneiden ryhmässä 9 % (5/55). Tutkijalääkärin arvion mukaan yhdenkään kuoleman ei katsottu johtuneen lääkehoidosta. Suurin osa kuolemista liittyi lähtötilanteen toimintakykyluokkaan III tai IV ja primaariseen pulmonaalihypertensioon. Kaplan-Meier elossaoloarvio 2 vuoden kuluttua niiden potilaiden osalta, jotka lähtötilanteessa olivat > 20 kg painoisia, oli 95 % pientä annosta, 95 % keskiuurta annosta ja 92 % suurta annosta saaneiden ryhmässä. Kaplan-Meier elossaoloarvio 2 vuoden kuluttua niiden potilaiden osalta, jotka lähtötilanteessa olivat ≤ 20 kg painoisia, oli 100 % keskiuurta annosta ja 94 % suurta annosta saaneiden ryhmässä.

Näissä pitkäaikaistiedoissa ei havaittu elossaoloajan kasvaneen lisää suuremmilla sildenafiliannoksilla pienempiin annoksiin nähden pulmonaalihypertensiota sairastavilla lapsilla ja siksi suurempia sildenafiliannoksia ei suositella pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsille (ks. myös kohta 4.2).

Maksimaalinen VO<sub>2</sub> arvioitiin 1 vuoden kuluttua lumelääkekontrolloidun tutkimuksen alkamisesta. Niiden Revatio-hoitoa saaneiden tutkittavien joukossa, jotka kehityksellisesti kykenivät suorittamaan sydän-keuhkorasituskokeen, 50 tutkittavalla 85:stä (59 %) ei ollut havaittu maksimaalisen VO<sub>2</sub>-arvon heikentyneen lainkaan lähtötilanteesta. Vastaavasti 123/141:lla kaikkiaan 174 tutkittavasta (71/81 %),

jotka olivat saaneet sildenafiliä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, WHO:n luokituksen mukainen toimintakykyluokka oli säilynyt ennallaan tai parantunut 1 vuoden kohdalla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Revation käytöstä vastasyntyneiden pulmonaalihypertension hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Paastotilassa suun kautta annetun sildenafiliilin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 min). Suun kautta annossa absoluuttinen biologinen hyötösuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Kun sildenafiliä annettiin kolmesti vuorokaudessa suun kautta, AUC- ja  $C_{\max}$ -arvot suurenevät suhteessa annokseen annosvälillä 20–40 mg. Kun annostus suun kautta on 80 mg x 3/vrk, plasman sildenafiliipitoisuuksien on todettu suurenevan suhteessa annosta enemmän. Kun pulmonaalihypertensiota sairastaneille annettiin sildenafiliä 80 mg x 3/vrk suun kautta, biologinen hyötösuus oli keskimäärin 43 % (90 %:n luottamusvälillä 27–60 %) suurempi kuin pienemmillä annoksilla.

Ruoka hidastaa sildenafiliilin imeytymistä niin, että huippupitoisuuden saavuttamishetki ( $T_{\max}$ ) myöhenee keskimäärin 60 minuuttia ja huippupitoisuus ( $C_{\max}$ ) pienenee keskimäärin 29 %. Ruoka ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi imeytymisasteeseen (AUC-arvo pieneni 11 %).

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

#### *Vanhuksat*

Sildenafiliilipuhdistuma pieneni terveillä iäkkäillä (vähintään 65 v.) vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, minkä seurauksena sildenafiliilin ja sen aktiivisen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat noin 90 % suuremmat kuin terveillä nuoremmilla (18–45 v.) vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.



lästä johtuvat erot sildenafiliin sitoutumisessa plasman proteiineihin suurensivat vapaan sildenafiliin pitoisuutta plasmassa vastaavasti noin 40 %.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Populaatiofarmakokinetiikka*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Kun rottaemoja hoidettiin sekä ennen poikasten syntymää että niiden syntymän jälkeen sildenafiliannoksella 60 mg/kg, poikueet pienenevät, ensimmäisenä elinpäivänä mitattu poikasten ruumiinpaino aleni ja neljän päivän eloonjääneisyys heikkeni, kun altistus oli noin 50-kertainen verrattuna altistukseen, joka on odotettavissa ihmisellä annostuksella 20 mg x 3/vrk. Ei-kliinisissä

tutkimuksissa vaikutuksia todettiin altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistus riittävästi, joten tuloksilla ei juurikaan ole merkitystä sildenafilin kliinisen käytön kannalta.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa  
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Laktoosimonohydraatti  
Glyseroltriasetaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Tabletit: 5 vuotta.

Valmistettu oraalisuspensio: Säilyvyys on 28 vuorokautta jääkaapissa (2– 8 °C) säilytettynä.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

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

Ei erityisvaatimuksia hävittämiselle.

Ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa  
Ks. kohta 4.2.

Ex tempore -oraalisuspension valmistaminen Revatio 20 mg:n kalvopäällysteisistä tableteista (lopullinen pitoisuus 10 mg/ml)

Farmaseutin näiden ohjeiden mukaan valmistama oraalisuspensio riittää yhden potilaan lääkkeeksi 28 vuorokauden pituisen lääkekuurin ajaksi (1 ml annostelumäärä, 10 mg annos) tai 14 vuorokauden pituisen lääkekuurin ajaksi (2 ml annostelumäärä, 20 mg annos). Revatio-suspension valmistamiseen 20 mg:n Revatio-tableteista käytetään Ora-Sweet- ja Ora-Plus-laimenninta. Ora-Sweet ja Ora-Plus ovat Paddock Laboratoriesin rekisteröityjä tavaramerkkejä.

## *Valmistusohjeet farmaseutille*

1. Varmista, että Ora-Sweet ja Ora-Plus ovat lämmenneet huoneenlämpöisiksi.
2. Laske 62 (kuusikymmentäkaksi) 20 mg:n Revatio-tablettia.
3. Käytä huumarettia ja survinta ja murskaa nämä 62 tablettia (2–10 tablettia kerralla) hienoksi jauheeksi.
4. Mittaa 30 ml Ora-Plus-laimenninta (samea valkoinen neste) ja anna mahdollisten ilmakuplien haihtua.
5. Lisää annos (tyypillisesti 15–20 ml) kohdassa 4 mitattua Ora-Plus-laimenninta huumareeseen ja sekoita paksuksi tasaiseksi tahnaksi. Kohdassa 4 mitattua Ora-Plus-laimenninta voidaan lisätä, jos tarpeen.
6. Siirrä tahna ruskeaan lasipulloon tai HDPE (high-density polyethylene) -pulloon (tilavuus  $\geq 150$  ml)
7. Huuhtelee huumare ja survin jäljellä olevalla kohdassa 4 mitatulla Ora-Plus-laimentimella ja siirrä huuhte pulloon varmistaaksesi, että kaikki tahna on siirretty.
8. Mittaa 90 ml Ora-Sweet-laimenninta (kirkas vaaleanpunainen neste) ja anna mahdollisten ilmakuplien haihtua.
9. Siirrä noin puolet kohdassa 8 mitatusta Ora-Sweet-määrästä pulloon, jossa on aiemmin valmistamasi formulaatio.
10. Sulje pullo ja ravista voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan.
11. Siirrä loput kohdassa 8 mitaamastasi Ora-Sweet-laimentimesta pulloon ja ravista uudelleen voimakkaasti vähintään 30 sekunnin ajan, jotta muodostuu homogeeninen suspensio.
12. Kiinnitä pulloon lisäetiketti, jossa on seuraava varoitus: “Potilaiden, joilla on harvinainen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä”. Lisäetiketissä on myös todettava: “Ravista voimakkaasti vähintään 10 sekunnin ajan ennen jokaisen annoksen ottamista”. Lisää potilaan nimi, annostusohjeet, viimeinen käyttöpäivämäärä ja lääkkeen nimi.
13. Neuvo henkilöä, joka annostelee valmistetun lääkkeen, että lääkehoidon päättymisen jälkeen mahdollisesti jäljellä oleva lääke on hävitettävä. Ohjeen voi antaa lisäämällä sitä koskevan etiketin pulloon tai lisäämällä tiedon apteekin asiakkaalle antamiin ohjeisiin.
14. Laita pulloon viimeistä käyttöpäivämäärää koskeva etiketti säilyvyyskohdan mukaisesti (ks. kohta 6.3)

Toimita suspension mukana sopivalla mitta-asteikolla varustettu oraaliruisku oikean suspensiomäärän mittaamiseksi. Jos mahdollista, merkitse oraaliruiskun mitta-asteikkoon kyseisen potilaan tarvitsemää annosta (1 ml tai 2 ml) vastaava kohta.

Erityiset varotoimet säilytystä koskien

Oraplus-/Orasweet-laimenninta käyttäen ruskeaan lasipulloon tai HDPE-pulloon valmistetun oraalisuspension on osoitettu säilyvän 28 vuorokauden ajan jääkaapissa säilytettynä (2–8 °C). Säilyvyystutkimuksia ei ole tehty eikä säilyvyyttä ole varmistettu käytettäessä muita laimentimia tai pullotyyppejä.

### *Laimentimet*

Oraplus-laimentimen (samea valkoinen neste) sisältämät aineet ovat puhdistettu vesi, mikrokiteinen selluloosa, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, ksantaanikumi, karrageeni, natriumfosfaatti, sitruunahappo, vaahoutumisen estoemulsio ja säilytysaineina metyyliparabeeni ja kaliumsorbaatti.

Orasweet-laimentimen (kirkas vaaleanpunainen neste) sisältämät aineet ovat puhdistettu vesi, sakkaroosi, glyseriini, sorbitoli, sitruunahappo ja natriumfosfaatti, makuaineet ja säilytysaineina metyyliparabeeni ja kaliumsorbaatti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Iso-Britannia.

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/318/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28.10.2005

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23.9.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

[Fimean hyväksymä suomenkielinen käännös Euroopan lääkeviraston 09/2011 hyväksymästä valmisteyhteenvedosta](#)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>