

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Balcoga 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg sildenafiliä (sitraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, pyöreä (halkaisija 7,1 mm), kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”20”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuiset

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

#### Pediatriset potilaat

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

#### Annostus

##### *Aikuiset*

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

##### *Pediatriset potilaat (1–17-vuotiaat)*

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

20 mg tabletteja ei tule käyttää, jos nuorille potilaille suositellaan annosta 10 mg 3 kertaa päivässä. Muita lääkemuotoja on olemassa  $\leq 20$  kg painaville lapsille ja muille nuorille potilaille, jotka eivät pysty nielemään

tabletteja.

#### *Muita lääkewalmisteita samanaikaisesti käyttävät potilaat*

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

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)*

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

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

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

##### *Hoidon lopettaminen*

Toistaiseksi käytössä olevien tutkimustulosten mukaan sildenafilihoidon 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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin

stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

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

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

Sildenafilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavissa 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

Sildenafilin 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 fosfodiesterasien geenivirhe). Siksi sildenafilin käyttöä näille potilaille ei suositella.

##### Verisuonia laajentava vaikutus

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

##### Kardiovaskulaariset riskitekijät

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

##### Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava sildenafilin käytössä, jos potilaan siitin on anatomisesti epämuodostunut

(esim. siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos hänellä on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (esim. sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

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

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

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

#### Näköaistiin liittyvät tapahtumat

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

#### Alfasalpaajat

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

#### Verenvuotohäiriöt

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

#### K-vitamiinin antagonistit

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

#### Veno-okklusiivinen sairaus

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

#### Sildenafilin käyttö yhdessä bosentaanin kanssa

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

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

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

#### Balcoga sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan

sanoa olevan ”natriumiton”.

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

##### *Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiliin*

###### In vitro -tutkimukset

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

###### In vivo -tutkimukset

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

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

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

Populaatiofarmakokineettiset analyysit pulmonaalihypertension kliinisistä tutkimuksista osoittivat, että sildenafilin puhdistuma pienenee ja/tai biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna suurenee, silloin kun sildenafili annetaan samanaikaisesti CYP3A4-substraattien tai CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmän kanssa. Vain näillä tekijöillä oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus sildenafilin farmakokinetiikkaan potilailla, joilla oli pulmonaalihypertensio. Verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet näitä lääkeaineita, sildenafilialtistus oli 43 % suurempi CYP3A4-substraatteja saaneilla potilailla ja 66 % suurempi CYP3A4-substraattien ja beetasalpaajien yhdistelmää saaneilla potilailla. Sildenafilialtistus oli viisinkertainen annostuksella 80 mg x 3/vrk verrattuna altistukseen annostuksella 20 mg x 3/vrk. Tämä pitoisuuden vaihteluväli kattaa sildenafilialtistuksen 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 sildenafilin 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 sildenafiliä kolmesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) 6 päivän ajan, sildenafilin AUC-arvo pieneni 63 %. Populaatiofarmakokineettinen analyysi sildenafilitiedoista osoitti sildenafilialtistuksen vähentyneen, kun lääkettä annettiin yhdessä bosentaanin kanssa (tiedot olivat peräisin aikuisille pulmonaalihypertensiotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, joista yksi oli 12 viikon tutkimus, jossa arvioitiin suun kautta annetun sildenafilin [20 mg x 3/vrk] tehoa ja turvallisuutta stabiiliin bosentaaniannokseen [62,5–125 mg x 2/vrk] lisätynä). Vähenneminen oli samankaltaista kuin terveillä vapaaehtoisilla havaittu altistuksen vähenneminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Kun HIV-proteaaasinestäjä ritonaviiria (erittäin potentti P450:n estäjä) annettiin samanaikaisesti sildenafilin kanssa, sildenafilin enimmäispitoisuus ( $C_{max}$ ) suureni 300 % (4-kertaiseksi) ja plasmassa olevan sildenafilin AUC-arvo suureni 1 000 % (11-kertaiseksi). Ritonaviirin annos oli 500 mg x 2/vrk (vakaassa tilassa) ja sildenafilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua plasman sildenafilipitoisuus oli yhä noin 200

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

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

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

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

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

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

Kerta-annos antasidia (magnesiumhydroksidi/a luminiumhydroksidi) ei vaikuttanut sildenafilin biologiseen hyötyosuuteen.

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

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

#### *Sildenafilin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

##### In vitro -tutkimukset

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

Sildenafilin ja epäspesifisten fosfodiesterasiasestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, yhteisvaikutuksista ei ole tietoa.

##### In vivo -tutkimukset

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

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

Sildenafilin (100 mg kerta-annos) ja asenokumarolin välillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia. Sildenafili (50 mg) ei potensoinut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa vuotoajan pitenemää.

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

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

Spesifisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa verenpainetautipotilaille annettiin sildenafilia (100 mg) yhdessä amlodipiinin kanssa, makuuasennossa mitattu systolinen verenpaine aleni lisää 8 mmHg. Vastaavasti makuuasennossa mitattu diastolinen verenpaine aleni lisää 7 mmHg. Nämä verenpainelukemien lisääenemat 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 herkillä yksilöillä (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

Sildenafilikerta-annoksen lisäämiseen sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoidon vakaassa tilassa liittyy verenpainetauti sairastavilla potilailla merkittävästi suurempaa verenpaineen alenemista verrattuna pelkästään sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmän käyttöön. Sen vuoksi sildenafilihoidon aloittamisessa potilaille, jotka saavat sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmähoitoa, pitää olla varovainen.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

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

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

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

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

Sildenafililla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

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

Sildenafilia on käytetty lumekontrolloidussa tutkimuksessa pulmonaalihypertension laskimonsisäisen epoprostenolihoidon lisälääkkeenä. Tässä tutkimuksessa yhteensä 134 potilaalle annettiin sildenafilia (annostusta suurennettiin siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä epoprostenolin kanssa ja 131 potilaalle annettiin lumelääkettä ja epoprostenolia. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeyttäneitä oli sildenafili-/epoprostenoliryhmässä yhteensä 5,2 % verrattuna 10,7 %:iin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä. Uusina haittavaikutuksina ilmoitettiin silmien hyperemiaa, näkökyvyn hämärtymistä, nenän tukkoisuutta, yöhikoilua, selkäkipua ja suun kuivumista, joita



esiintyi enemmän sildenafili-/epoprostenoliryhmässä. Tunnetuista haittavaikutuksista seuraavia todettiin useammin sildenafili-/epoprostenoliryhmässä kuin lumelääke-/epoprostenoliryhmässä: päänsärky, kuumotus ja punoitus (flushing), raajakipu ja turvotus. Alkuperäisessä tutkimuksessa loppuun asti jatkaneista 242 siirtyi pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen. Tutkittaville annettiin enimmillään 80 mg x 3/vrk annoksia, ja 3 vuoden kuluttua 68 % tutkimuslääkettä saaneesta 133 potilaasta sai sildenafilia 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

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

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin erisuuruisten sildenafiliannosten vaikutuksia, sildenafiliannosten 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa (suositeltu annos) ja sildenafiliannosten 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa (4 kertaa suositeltu annos) turvallisuustiedot olivat yhdenmukaiset aiemmissä aikuisilla tehdyissä pulmonaalihypertensiotutkimuksissa varmistetun sildenafilin turvallisuusprofiilin kanssa.

#### Haittavaikutukset taulukoituna

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

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitettu haittavaikutus on kursivoitu.

**Taulukko 1: Sildenafilin haittavaikutukset aikuisilla lume kontrolloiduissa pulmonaalihypertensiotutkimuksissa ja valmiste en markkinoille tulon jälkeen**

<b>MedDRA-elinjärjestelmä (V.14.0)</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleiset	selluliitti, influenssa, keuhkoputkitulehdus, sinuiitti, riniitti, gastroenteriitti
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset	anemia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset	nesteen kertyminen elimistöön
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	unettomuus, ahdistuneisuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	päänsärky
Yleiset	migreeni, vapina, tuntoharhat, poltteleva tunne, hypestesia
<b>Silmät</b>	
Yleiset	verkkokalvon verenvuoto, näön heikkeneminen, näkökyvyn hämärtyminen, valonarkuus, värinäön häiriö, näköaistimusten sävyttyminen siniseksi, silmä-ärsytys, silmien verekkyyys

Melko harvinaiset	näöntarkkuuden heikkeneminen, kaksoiskuvat, epänormaali tunne silmässä
Tuntematon	<i>non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)*, verkkokalvon verisuonen tukkeutuminen*, näkökenttäpuutokset*</i>
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleiset	kiertohuimaus
Tuntematon	<i>äkillinen kuulonvaja</i>
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset	kuumotus ja punoitus
Tuntematon	<i>hypotensio</i>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	ripuli, ruoansulatushäiriöt
Yleiset	gastritti, ruokatorven refluksitauti, peräpukamat, vatsan pingotus, suun kuivuminen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleiset	hiustenlähtö, punoitus, yöhikoilu
Tuntematon	<i>ihottuma</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset	kipu raajoissa
Yleiset	lihaskipu, selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset	hematuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset	siittimen verenvuoto, hematospermia, gynekomastia
Tuntematon	<i>priapismi, voimistunut erektio</i>
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset	kuume

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

#### Pediatriset potilaat

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

Tämän pediatrisen tutkimuksen haittavaikutusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa (ks. taulukko edellä). Yleisimmät haittavaikutukset (esiintymistiheys ≥ 1 %),

joita esiintyi sildenafilipotilailla (yhdistetyt annokset) > 1 % useammin kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat kuume, ylempien hengitysteiden infektio (molempia 11,5 %), oksentelu (10,9 %), voimistunut erektio (myös spontaani siittimen jäykistyminen miehillä) (9,0 %), pahoinvointi, keuhkoputkentulehdus (molempia 4,6 %), nielutulehdus (4,0 %), rinorrea (3,4 %) ja keuhkokuume, riniitti (molempia 2,9 %).

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

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

Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 94 (41 %) potilaalla 229:stä sildenafilia saaneesta tutkittavasta. Näistä 94:stä tutkittavasta, joilla raportoitiin vakava haittavaikutus, 14/55 (25,5 %) kuului pienen annoksen ryhmään, 35/74 (47,3 %) keskisuuren annoksen ryhmään ja 45/100 (45 %) suuren annoksen ryhmään. Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi  $\geq 1\%$ :lla sildenafilipotilaista (yhdistetyt annokset) olivat keuhkokuume (7,4 %), sydämen vajaatoiminta (5,2 %), pulmonaalihypertensio (5,2 %), ylempien hengitysteiden infektiot (3,1 %), sydämen oikean kammion vajaatoiminta (2,6 %), gastroenteriitti (2,6 %), pyörtyminen (2,2 %), bronkiitti (2,2 %), bronkopneumonia (2,2 %), arteriaalinen pulmonaalihypertensio (2,2 %), rintakipu (1,7 %), hammaskaries (1,7 %), sydänperäinen sokki (1,3 %), virusperäinen gastroenteriitti (1,3 %) ja virtsatieinfektio (1,3 %).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

Yliannostuksessa on annettava tarpeen mukaan tavanomaista peruselintoimintoja tukevaa hoitoa.

Munuaisdialyysin ei odoteta kiihdyttävän puhdistumaa, koska sildenafili sitoutuu suurella määrällä plasman proteiineihin eikä eliminoitu virtsaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Sildenafil on potenti ja selektiivinen syklinen guanosinimonofosfaatti (cGMP) -spesifisen fosfodiesteraasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5 on entsyymi, jonka tehtävänä on pilkkoa cGMP:tä. Tätä entsyymiä on sääntelyä paisuvaiskudoksen lisäksi keuhkoverisuonissa. Sildenafil lisää siis cGMP:tä keuhkoverisuonten sileälhassoluissa, mikä johtaa sileälhaksen relaksaatioon. Pulmonaalihypertensiossa tämä voi johtaa keuhkoverisuoniston vasodilataatioon ja vähäisemmässä määrin vasodilataatioon yleisessä verenkierrossa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimusten mukaan sildenafil on selektiivinen PDE5:n suhteen. Sen vaikutus PDE5:een on potentimpi kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteraseihin. 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 fosfodiesteraasi-isoformi ja osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden säätelyyn.

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

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

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

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla*

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin 278 potilasta, joilla oli joko primaarinen pulmonaalihypertensio, sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio tai synnynnäisen

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

Sildenafil (tai lumelääke) lisättiin potilaiden peruslääkitykseen, joka saattoi olla yhdistelmähoitoa veren hyytymistä estävällä lääkkeellä, digoksiinilla, kalsiuminsalpaajilla, diureeteilla tai hapella. Prostasykliinien, prostasykliinianalogien, endoteeliiniantagonistien 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 sildenafilin kaikissa kolmessa annosryhmässä tilastollisesti merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeen suhteen korjattuna 6 minuutin kävelytestin tulos piteni 45 metriä ( $p < 0,0001$ ) 20 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä, 46 metriä ( $p < 0,0001$ ) 40 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä ja 50 metriä ( $p < 0,0001$ ) 80 mg x 3/vrk saaneiden sildenafiliryhmässä. Sildenafilianokset eivät eronneet merkittävästi vaikutukseltaan. Niiden potilaiden kohdalla, joiden 6 minuutin kävelytestin tulos lähtötilanteessa oli < 325 m, vaikutus parani suurempia annoksia käytettäessä (lumelääkkeen suhteen korjattuna tulos parani 58 metriä sildenafilia 20 mg x 3/vrk saaneilla, 65 metriä 40 mg x 3/vrk saaneilla ja 87 metriä 80 mg x 3/vrk saaneilla potilailla).

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

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

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

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

*Aiemmin hoitamattomien potilaiden pitkän aikavälin eloonjäämistiedot*

Keskeisessä tutkimuksessa mukana olleet potilaat soveltuivat osallistujiksi pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. Kolmen vuoden kohdalla 87 % potilaista sai 80 mg x 3/vrk annosta. Keskeisessä tutkimuksessa yhteensä 207 potilasta sai sildenafilihoitoa, 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 siedettävyyden mukaan aina 20 mg:sta 40 mg:aan ja sitten 80 mg:aan x 3/vrk) yhdessä laskimoon annettavan epoprostenolin kanssa.

Tehon ensijainen päätetapahtuma oli muutos kuuden minuutin kävelyetäisyydestin tuloksessa lähtötilanteesta viikolle 16. Testissä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero sildenafilin eduksi 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, keuhkonsiirto, bosentaanihoidon aloittaminen tai epoprostenolihoitoon muuttamista vaatinut tilan heikkeneminen). Sildenafilihoito pidensi merkittävästi aikaa pulmonaalihypertensiopotilaan tilan huononemiseen verrattuna lumelääkkeeseen ( $p = 0,0074$ ). 23 potilaalla ilmeni tilan huononemiseen liittyviä tapahtumia lumelääkeryhmässä (17,6 %) verrattuna sildenafiliryhmän 8 potilaaseen (6,0 %).

#### *Epoprostenolitaustatutkimuksen pitkän aikavälin eloonjäämistiedot*

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

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

Tämä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus tehtiin 103 kliinisesti vakaalle pulmonaalihypertensiopotilaalle (WHO:n toimintakykyluokat II ja III), jotka olivat saaneet bosentaanihoitoa vähintään 3 kuukauden ajan. Pulmonaalihypertensiopotilaihinkin kuuluivat sekä primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavat että sidekudossairauteen liittyvää pulmonaalihypertensiota sairastavat potilaat. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan lumelääkettä tai sildenafilia (20 mg x 3/vrk) yhdistelmähoitona bosentaanin kanssa (62,5–125 mg x 2/vrk). Ensijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli viikolla 12 mitattu muutos 6 minuutin kävelytestissä lähtötilanteeseen verrattuna. Tulokset viittaavat siihen, ettei 6

minuutin kävelytestissä havaitussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteeseen verrattuna ole merkittävä eroa sildenafilin (20 mg x3, 13,62 m [95 % CI: -3.89 – 31.12]) ja lumelääkkeen (14,08 m [95 % CI: -1.78 – 29.95]) välillä.

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

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

#### *Vaikutukset pulmonaalihypertensiota sairastavien aikuisten kuolleisuuteen*

Erisuuruisten sildenafilinannosten vaikutuksia pulmonaalihypertensiota sairastavien aikuisten kuolleisuuteen selvitettiin tutkimuksessa sen jälkeen, kun pediatriisilla potilailla, jotka käyttivät painon perusteella suurta sildenafilinannosta kolme kertaa vuorokaudessa, oli havaittu suurempi kuolleisuuden riski kuin pediatria potilaita koskeneen kliinisen tutkimuksen pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa pienempää annosta käyttäneillä (ks. jäljempänä *Pediatriiset potilaat – Pulmonaalihypertensio – Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot*).

Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä tehty tutkimus, jossa oli mukana 385 pulmonaalihypertensiota sairastavaa aikuista. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 johonkin kolmesta annosryhmästä (5 mg kolme kertaa vuorokaudessa [4 kertaa suositeltua annosta pienempi], 20 mg kolme kertaa vuorokaudessa [suositeltu annos] ja 80 mg kolme kertaa vuorokaudessa (4 kertaa suositeltu annos)). Kaiken kaikkiaan valtaosa tutkittavista ei ollut aiemmin saanut pulmonaalihypertensioon hoitoa (83,4 %). Useimmilla tutkittavilla pulmonaalihypertension etiologia oli idiopaattinen (71,7 %). Yleisin WHO:n toimintakykyluokka oli luokka III (57,7 %:lla tutkittavista). Kaikki kolme hoitoryhmää olivat hyvin tasapainossa pulmonaalihypertension hoidon ositehistorian lähtötilanteen demografisten tietojen sekä pulmonaalihypertension etiologian suhteen sekä WHO:n toimintakykyluokkien suhteen.

Kuolleisuusluku oli 5 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 26,4 % (n = 34), 20 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 19,5 % (n = 25) ja 80 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa käytettäessä 14,8 % (n = 19).

#### Pediatriiset potilaat

##### *Pulmonaalihypertensio*

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

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

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

Tutkittavat satunnaistettiin johonkin kolmesta sildenafiliryhmästä: pieni (10 mg), keskisuuri (10–40 mg) tai suuri annos (20–80 mg) sildenafilia 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<sub>2</sub>-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 ≥ 7-vuotiaita ja kehitystasoltaan sellaisia, että he kykenivät suorittamaan kokeen. Alle 7-vuotiaiden lasten (sildenafiliin yhdistetty annos = 47, lumelääke = 16) osalta voitiin arvioida vain tutkimuksen toissijaiset päätemuuttajat. Keskimääräiset lähtötilanteen maksimihapenottokykyarvot (VO<sub>2</sub>) 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<sub>2</sub>:n %-muutos lähtötilanteesta aktiivihoidoitoryhmissä**

<b>Hoitoryhmä</b>	<b>Arvioitu ero</b>	<b>95 % luottamusväli</b>
<b>Pieni annos (n = 24)</b>	3,81	-6,11, 13,73
<b>Keskisuuri annos (n = 26)</b>	11,33	1,72, 20,94
<b>Suuri annos (n = 27)</b>	7,98	-1,64, 17,60
<b>Yhdistetyt hoitoryhmät (n = 77)</b>	7,71	-0,19, 15,60
(p = 0,056)		
<i>lumelääkeryhmä, n = 29</i>		

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

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

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

*Pitkäaikaisen jatkotutkimuksen tiedot*



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

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

Tutkimuksen aikana raportoitiin yhteensä 42 kuolemantapausta, joko hoidon aikana tai osana eloonjäämis seuranta. 37 kuolemaa ilmeni ennen tutkimuskomitean päätöstä antaa tutkittaville pienempi annos. Päätös perustui kuolleisuudessa havaittuun epätasapainoon suurempien sildenafiliannosten yhteydessä. Nämä 37 kuolemantapausta jakaantuivat seuraavasti: kuolemantapausten määrä (%) oli 5/55 (9,1 %) pienen sildenafiliannoksen ryhmässä, 10/74 (13,5 %) keskiuuren annoksen ja 22/100 (22 %) suuren annoksen ryhmässä. Jälkeenpäin ilmoitettiin lisäksi 5 kuolemantapausta. Kuolinsyyt olivat tyypillisiä pulmonaalihypertensiota sairastaville potilaille. Pulmonaalihypertensiota sairastaville pediatrialle ei pidä käyttää suositeltua suurempia annoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

#### *Vastasyntyneen pulmonaalihypertensio*

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Sildenafilii imeytyy nopeasti. Paastotilassa suun kautta annetun sildenafiliinin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutissa (mediaani 60 min). Suun kautta annossa absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Kun sildenafiliinia 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 sildenafiliinia 80 mg x 3/vrk suun kautta, biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 43 % (90 %:n luottamusvälillä 27–60 %) suurempi kuin pienemmällä annoksilla.

Ruoka hidastaa sildenafiliinin 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

Sildenafiliinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_{SS}$ ) on 105 litraa, mikä kertoo jakautumisesta kudoksiin. Kun annostus suun kautta on 20 mg x 3/vrk, sildenafiliinin 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. Sildenafiliinin kiertävä päämetaboliitti syntyy sildenafiliinin N-demetylaation tuloksena. N-desmetyylimetaboliitilla on samankaltainen fosfodiesterasiselektiivisyyden profiili kuin sildenafiliilla, 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 % sildenafiliinin farmakologisista vaikutuksista on metaboliitin ansiota). Tämän vaikutusta tehoon ei tiedetä.

### Eliminaatio

Sildenafiliinin 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).

### Farmakokineetiikka erityispopulaatioissa

#### *Vanhukset*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

50 mg:n kerta-annos sildenafiliinia suun kautta ei muuttanut sildenafiliinin farmakokineetiikkaa vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min). Sildenafiliipuhdistuma 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 %) suurentivat huomattavasti tutkimushenkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt vaikeasti verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Populaatiofarmakokinetiikka*

Vakaan tilan sildenafilipitoisuus oli tutkitulla annosvälillä 20–80 mg x 3/vrk keskimäärin 20–50 % suurempi pulmonaalihypertensiota sairastaneilla kuin terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.  $C_{min}$ -arvo kaksinkertaistui verrattuna terveisiin vapaaehtoisin tutkimushenkilöihin. Molemmat löydökset viittaavat pienempään sildenafilipuhdistumaan ja/tai suurempaan oraaliseen biologiseen hyötöosuuteen potilailla, joilla on pulmonaalihypertensio verrattuna terveisiin vapaaehtoisin 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 annettun 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen  $C_{max}$ -arvon arvioitiin olevan 49 ng/ml, kun potilaan paino oli 70 kg, 104 ng/ml, kun paino oli 20 kg ja 165 ng/ml, kun paino oli 10 kg. Sildenafilin suun kautta annettun 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen vastaavien  $C_{max}$ -arvojen arvioitiin olevan 24, 53 ja 85 ng/ml.  $T_{max}$ -arvon arvioitiin olevan suunnilleen 1 tunti eikä kehonpaino vaikuttanut siihen juuri ollenkaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin dydin**

Mikrokiteinen selluloosa  
Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön  
Kroskarmellosoinatrium  
Kopovidoni

Magnesiumstearaatti

**Päällyste**

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli 4000

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

PVC/Aclar/Alumiini-läpipainopakkaukset.

Pakkaus koot: 30, 90, 100, 150, 300 ja 300 ja monipakkaus (2 x 150) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

33764

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.09.2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.09.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Balcoga 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

Vita, runda (7,1 mm i diameter), bikonvexa filmdragerade tabletter märkta ”20” på ena sidan.

## 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 bindvävsjukdom.

#### Pediatrik population

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

##### *Vuxna*

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

##### *Pediatrik population (1 år till 17 år)*

För barn i åldrarna 1 år till 17 år är den rekommenderade dosen för patienter som väger  $\leq 20$  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).

### Särskilda 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).

#### *Pediatrik population (barn under 1 år och nyfödda)*

Utöver de godkända indikationerna ska sildenafil inte användas hos nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödd eftersom riskerna överväger nyttan (se avsnitt 5.1). Säkerheten och effekten av 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

Balcoga är avsedd för oral användning. 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 hjärtöd, ventrikulär arytm, cerebrovaskulär blödning, övergående ischemiska attacker (TIA), hypertension och hypotension. De flesta, men inte alla dessa patienter, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Många fall rapporterades ha inträffat under eller kort tid efter sexuell aktivitet och några rapporterades ha inträffat kort tid efter intag av sildenafil utan sexuell aktivitet. Det är inte möjligt att fastställa om dessa händelser är direkt relaterade till dessa faktorer eller till andra faktorer.

##### Priapism

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

Förlängda erektioner och priapism har rapporterats för sildenafil sedan marknadsintroduktionen. Vid erektion

som varar i mer än 4 timmar bör patienten omedelbart söka vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan vävnadsskador i penis och permanent impotens orsakas (se avsnitt 4.8).

#### Vaso-ocklusiva kriser hos patienter med sickle-cell anemi

Sildenafil bör inte användas till patienter med pulmonell hypertension sekundärt till sickle-cell anemi. I en klinisk studie rapporterades händelser av vaso-ocklusiva kriser med sjukhusvistelse oftare hos patienter som fick 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 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 bindvävsjukdom.

#### Veno-ocklusiv sjukdom

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

#### Användning av sildenafil tillsammans med bosentan

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

#### Samtidig administrering med andra PDE5-hämmare

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

#### Balcoga innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 sildenafiles farmakokinetik hos patienter med pulmonell arteriell hypertension. Exponering för sildenafil hos patienter som fick CYP3A4-substrat eller CYP3A4-substrat och beta-receptorblockerare var 43 % respektive 66 % högre, jämfört med patienter som inte tog någon medicin i denna läkemedelsgrupp. Exponeringen av sildenafil var femfaldigt högre vid en dos på 80 mg tre gånger dagligen jämfört med exponeringen vid en dos på 20 mg tre gånger dagligen. Denna skillnad i koncentration täcker den ökning av sildenafil exponering som observerats i specifikt designade interaktionsstudier med CYP3A4-hämmare (förutom med de mest potenta CYP3A4-hämmarna t ex ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

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

Samtidig behandling av bosentan (som är en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19) 125 mg två gånger dagligen med sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) vid åtföljande behandling under 6 dagar hos friska frivilliga, resulterade i en 63 % 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 % ökning i plasmakoncentrationen för sildenafil när det gavs samtidigt med sildenafil (50 mg) till friska frivilliga. Inga dosjusteringar krävs.

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

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

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

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

Samtidig administrering av orala antikonceptionsmedel (etinylestradiol 30 mikrog and levonorgesterel 150 mikrog) 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 ( $IC_{50} > 150$  mikromol/l).

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) potentierade inte den ökning i blödningstid som orsakades av acetylsalicylsyra (150 mg). Sildenafil (50 mg) potentierade inte den hypotensiva effekten av alkohol hos friska frivilliga med maximal alkoholvå 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 CYP3A4-substrat/hämmare.

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

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

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

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.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor och födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av avsaknad av data för sildenafil till gravida kvinnor, rekommenderas inte Balcoga 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 sildenafil inte användas av gravida kvinnor, om det inte är absolut nödvändigt.

### Amning

Inga adekvata och väl kontrollerade studier på ammande kvinnor har utförts. Data från en ammande kvinna visade att sildenafil och dess aktiva metabolit N-desmetylsildenafil utsöndras i bröstmjölk i mycket låga halter. Det finns inga kliniska data 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

Prekliniska 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**

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

Patienterna ska vara medvetna om hur de reagerar på Balcoga 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 förekommer mer frekvent i sildenafil/epoprostenol gruppen, var okulär hyperemi, dimsyn, nästäppa, nattliga svettningar, ryggvärk och muntorrhet. De kända biverkningarna huvudvärk, blodvallningar, smärta i extremiteter och ödem noterades mer frekvent hos sildenafil/epoprostenolbehandlade patienter jämfört med placebo/epoprostenolbehandlade patienter. Av de personer som avslutade den initiala studien, ingick 242 i en långtidsuppföljningsstudie. Doser upp till 80 mg tre gånger dagligen gavs och efter 3 år fick 68 % av 133 patienterna på studieläkemedel 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 vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) 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)	Biverkning
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Vanliga	cellulit, influensa, bronkit, sinusit, rinit, gastroenterit
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga	anemi
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	vätskeretention
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	sömnsvårigheter, ångest
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	migrän, tremor, parestesi, brännande känsla, hypestesi
<b>Ögon</b>	
Vanliga	retinalblödning, synnedbättnings, dimsyn, fotofobi, kromatopsi, cyanopsi, ögonirritation, okulär hyperemi
Mindre vanliga	minskad synskärpa, dubbelseende, onormal känsla i ögonen
Ingen känd frekvens	<i>icke-arteritisk främre ischemisk optikusinfarkt/neuropati (NAION)*, retinalkärlsockklusion*, synfältsstörningar*</i>
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>plötsligt hörselbortfall</i>
<b>Blodkärl</b>	

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

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

#### Pediatrik 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 tabell ovan). 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  $\geq 1$  % hos sildenafilpatienter (kombinerad dos) var pneumoni (7,4 %), hjärtsvikt, pulmonär hypertension (vardera 5,2 %), övre luftvägsinfektion (3,1 %), högerkammarsvikt, gastroenterit (vardera 2,6 %), synkope, bronkit, bronkopneumoni, pulmonär arteriell hypertension (vardera 2,2 %), bröstsmärta, karies (vardera 1,7 %) och kardiogen chock, viral gastroenterit, urinvägsinfektion (vardera 1,3 %).

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro* studier har visat att sildenafil är selektivt för PDE5. Dess effekt är mer potent på PDE5 än på andra kända fosfodiesteraser. Selektiviteten är 10 gånger högre än för PDE6 som är involverad i fototransduktionen i retina. Selektiviteten är 80 gånger högre än för PDE1, och mer än 700 gånger högre än för PDE2, 3, 4, 7, 8,

9, 10 och 11. Framförallt har sildenafil mer än 4 000 gånger högre selektivitet för PDE5 än för PDE3, som är den cAMP-specifika fosfodiesteras-isoformen som är involverad i kontrollen av hjärtkontraktiliteten.

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

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

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

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)*

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

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 12. En statistiskt signifikant ökning av 6MWD observerades i alla 3 dosgrupper av sildenafil jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad ökning av 6MWD var 45 meter ( $p < 0,0001$ ), 46 meter ( $p < 0,0001$ ) och 50 meter ( $p < 0,0001$ ) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Det var ingen



signifikant skillnad i effekt mellan sildenafiloserna. För patienter med ett utgångsvärde om 6MWD < 325 meter observerades förbättrad effektivitet vid högre doser (placebokorrigerad förbättring om 58 meter, 65 meter och 87 meter för 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen).

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

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

Patienter med alla sildenafiloserna uppnådde en statistiskt signifikant reduktion av medelpulmonalis-artertryck (mPAP) och pulmonell vaskulär resistens (PVR) jämfört med dem som fick placebo. Placebokorrigerad behandlingseffekt av mPAP var -2,7 mmHg ( $p=0,04$ ), -3,0 mmHg ( $p=0,01$ ) och -5,1 mmHg ( $p<0,0001$ ) för sildenafil 20 mg, 40 mg respektive 80 mg tre gånger dagligen. Placebokorrigerad behandlingseffekt av PVR var -178 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0051$ ), -195 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p=0,0017$ ) och -320 dyne.sec/cm<sup>5</sup> ( $p<0,0001$ ) 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 resistens (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 sulfenafil's favör (95 % CI: 10,8; 41,2) ( $p=0,0009$ ). För patienter med en gångsträcka på  $\geq 325$  meter som utgångsvärde var behandlingseffekten 38,4 meter till sulfenafil'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 sildenafiles 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 sildenafil (20 mg x3) 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-etiologin 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.

### Pediatrik population

#### *Pulmonell arteriell hypertension*

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

Patienterna hade tidigare inte behandlats specifikt för PAH och användningen av prostacyclin, prostacyclinanaloger eller endotelinreceptorantagonister var inte tillåten i studien. Detsamma gällde arginintillsätt, 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**

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

( $p = 0,056$ )  
*n=29 för placebogrupp*

*Beräkning baserad på ANCOVA med justering för kovariaterna av maximalt syreupptag (VO<sub>2</sub>) vid studiestart, etiologi och viktgrupp*

Dosrelaterade förbättringar observerades för pulmonärt vasculärt 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 rapporterade 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>) 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 membranoxygenering (ECMO) eller dödsfall under studien, samt tiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet för patienter utan behandlingssvikt. Skillnaden i frekvensen av behandlingssvikt var inte statistiskt signifikant mellan de två behandlingsgrupperna (27,6 % och 20,0 % i gruppen med iNO + IV sildenafil respektive i gruppen med iNO + placebo). För patienter utan behandlingssvikt var mediantiden med iNO-behandling efter påbörjad IV-behandling med studieläkemedlet densamma, ungefär 4,1 dagar, för båda behandlingsgrupperna.

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

### Metabolism

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 sildenafiles efter 20 mg oralt tre gånger dagligen (vilket innebär ett bidrag med 36 % till sildenafiles 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-desmetylm metaboliten jämfört med koncentrationerna hos yngre friska frivilliga (18–45 år). Motsvarande ökning i fri plasmakoncentration av sildenafil var cirka 40 % pga åldersrelaterad skillnad i plasma-proteinbindning.

#### *Njurinsufficiens*

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

#### *Leverinsufficiens*

Hos frivilliga med mild till måttlig levercirros (Child-Pugh klass A och B), var clearance för sildenafil 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-desmetylm metaboliten signifikant ökade med 154 % respektive 87 % hos cirrotiska personer jämfört med personer med normal leverfunktion. Sildenafil farmakokinetik har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

#### *Populationsfarmakokinetik*

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

#### *Pediatrisk population*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Det förekom inga oönskade händelser hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer med möjlig relevans

vid klinisk användning som inte också observerats under kliniska prövningar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna**

Mikrokristallin cellulosa  
Kalciumvätefosfat, vattenfritt  
Kroskarmellosnatrium  
Kopovidon  
Magnesiumstearat

#### **Filmdragering**

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Makrogol 4000

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister av PVC/Aclar/Aluminium.

Förpackningsstorlekar: 30, 90, 100, 150, 300 och multiförpackning med 300 (2 kartonger med 150) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

33764

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.10.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 28.09.2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.09.2023