

レバチオ錠 20 mg
レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg
レバチオ OD フィルム 20 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
2. 製品開発の根拠.....	2
2.1. 小児 PAH	2
2.1.1. 病態，診断基準および臨床分類.....	2
2.1.2. 疫学.....	4
2.1.3. 治療の現状.....	4
2.2. 本薬の小児 PAH に対する本邦での開発経緯.....	5
2.3. 承認申請に用いる臨床データパッケージ.....	7
2.4. 本薬の小児 PAH に対する外国の承認状況.....	9
2.4.1. EU での承認状況.....	9
2.4.2. 米国での承認状況.....	10
3. まとめ.....	10
4. 開発の経緯図（品質および臨床試験）	12
5. 参考文献.....	13

LIST OF TABLES

Table 1. 肺高血圧症の臨床分類（PAH のみ，日米欧のガイドラインの比較）	3
Table 2. 小児 PAH 患者の用法・用量追加のための臨床試験一覧	8

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

シルデナフィルクエン酸塩（以下、本薬）は、英国ファイザー研究所で合成されたホスホジエステラーゼ 5（以下、PDE5）の選択的阻害薬である。本薬は、男性勃起不全治療薬として、1998 年に米国と欧州において 25、50 および 100 mg 錠が承認され、本邦では 1999 年に 25 mg および 50 mg 錠が承認された（販売名：バイアグラ錠 25 mg、同 50 mg）。

その後、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension：以下、PAH）の効能取得を目的とした開発が進められ、2005 年に欧米において PAH 治療薬として 20 mg 錠が承認され、本邦では 2008 年に承認された（販売名：レバチオ錠 20 mg）。2017 年 6 月現在、欧米を含む 50 カ国を超える国において PAH 治療薬として承認されている。

PAH は進行性の致死性疾患であり、病態は成人と小児で類似しているが、小児では成人に比べてより予後不良となることが報告されている。本薬の小児 PAH に対する開発は、成人 PAH に対する開発に続いて進められ、2003 年より欧米諸国を中心に小児 PAH 患者を対象とする国際共同試験が開始され、日本からは本試験に 20 年より参加した。本試験の結果を踏まえ、本薬は 2011 年に欧州において「1 歳から 17 歳の PAH 患者」に対して承認され、2017 年 6 月現在、欧州を含む 35 カ国において、小児 PAH 患者に対して承認されている。また、小児患者を含め、錠剤を飲み込むことが困難な患者が服用しやすい剤形として本薬のドライシロップ剤が開発され、2012 年に欧米において承認された。また、服薬コンプライアンスの向上や利便性等を考慮し、レバチオ錠 20 mg の剤形追加としてレバチオ OD フィルム 20 mg が開発された。レバチオ OD フィルムは、欧米を含むいずれの国においても申請ならびに承認はされていない。

本邦における小児 PAH に対する薬物治療は、長年、成人 PAH に対して承認されている薬剤を用いて、成人での有効性および安全性等を参考に用量を調節して行われてきたのが現状であり、2015 年 9 月にボセンタン水和物を有効成分とする「トラクリア小児用分散錠 32 mg」が承認されるまで、小児 PAH に対する用法・用量が承認されている薬剤は存在しなかった。本薬の本邦における小児 PAH に対する開発は、20 年より参加した小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験に加え、2012 年より国内臨床試験を実施し、日本人小児 PAH に対する本薬の有効性、安全性および薬物動態（PK）を評価した。これらの臨床試験成績を踏まえ、小児 PAH 患者に対する用法・用量の追加を目的とし、レバチオ錠 20 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請、ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg およびレバチオ OD フィルム 20 mg の製造販売承認申請（剤形追加）を行うこととした。

2. 製品開発の根拠

本薬は、肺血管内のサイクリックグアノシンーリン酸（cGMP）を分解する PDE5 を阻害することにより、cGMP を上昇させ、細胞内カルシウム濃度が低下することで平滑筋細胞が弛緩し、結果として肺動脈圧および肺血管抵抗を低下させることから、本薬の PAH 治療薬としての開発が進められた。

2.1. 小児 PAH

2.1.1. 病態、診断基準および臨床分類

PAH は肺動脈圧の上昇が認められる病態の総称であり、様々な原因により肺血管の狭窄が起こり、そのため肺血管抵抗が増加することで右室負荷が増大し、最終的には右心不全により死に至る進

行性の希少疾患である。PAH の特徴である肺血管抵抗上昇の要因、PAH 患者の肺血管の病理組織学的所見については国内外で共通とされている。

小児 PAH の診断基準や臨床分類 (Table 1) は、2015 年に米国心臓学会 (AHA) および米国胸部学会 (ATS) 合同で作成した小児肺高血圧症ガイドライン¹や 2015 年の欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州呼吸器病学会 (ERS) 合同で作成した肺高血圧症診断・治療ガイドライン²で成人 PAH と同一の基準や分類を用いることが推奨され、具体的な診断基準は、安静時の平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上、かつ、肺動脈楔入圧 (PCWP) が 15 mmHg 以下と定義されている。また、本邦の肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版)³は、前述の欧米のガイドラインと大きな違いはないため、小児 PAH の診断基準および臨床分類は国内外で類似していると考えられる。

PAH の臨床症状としては、小児でも成人同様、労作時息切れや易疲労性が最も頻度が高く、小児に多い症状としては運動時の失神であり、成人では浮腫を代表とする右心不全が多い。また、PAH は進行性の疾患であり、特に未治療の場合は予後が極めて不良である。1981～1985 年に米国立衛生研究所が実施した原発性肺高血圧症 (Primary Pulmonary Hypertension, 以下 PPH, 特発性 PAH および遺伝性 PAH を合わせたもの) を対象とした研究によると、成人未治療 PPH では発症後の平均生存期間は 2.8 年、5 年生存率は 34%と報告され、小児未治療 PPH の予後は成人と比較してさらに不良で、発症後の平均生存期間が 10 ヶ月と報告されている⁴。また、本邦で 1992～1997 年を調査対象期間として行われた小児期 PPH の全国調査成績 (2000 年、評価対象例 149 例、ベラプロストやエボプロステノール投与例も含む) によれば、死亡例 (56 例) の診断から死亡までの平均生存期間は 3 年 5 ヶ月 (最短 1 ヶ月～最長 13 年 1 ヶ月) と、本邦においても予後不良であることが報告されている⁵。

Table 1. 肺高血圧症の臨床分類 (PAH のみ、日米欧のガイドラインの比較)

AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン (2015 年) ¹ ESC/ERS 合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン (2015 年) ²	本邦の肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年) ³
1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 1.1. 特発性 PAH 1.2. 遺伝性 PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3. 不明 1.3. 薬物および毒物誘発性 1.4. 各種疾患に伴う PAH 1.4.1. 結合組織病 1.4.2. HIV 感染症 1.4.3. 門脈圧亢進症 1.4.4. 先天性心疾患 1.4.5. 住血吸虫症 1'. 肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 1''. 新生児遷延性肺高血圧症	1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 1.1. 特発性 PAH 1.2. 遺伝性 PAH 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1 1.2.3. 不明 1.3. 薬物および毒物誘発性 1.4. 各種疾患に伴う PAH 1.4.1. 結合組織病 1.4.2. エイズウイルス感染症 1.4.3. 門脈肺高血圧 1.4.4. 先天性心疾患 1.4.5. 住血吸虫症 1'. 肺静脈閉塞性疾患および／または肺毛細血管腫症 1''. 新生児遷延性肺高血圧症
引用: Simonneau G, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34-41.より改変・抜粋	引用: 2011 年度合同研究班報告: 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版) より抜粋

略号: BMPR2=骨形態形成タンパク質受容体 2 型, ALK1=アクチビン様受容体キナーゼ 1 型, ENG=エンドグリン, CAV1=カベオリン 1, HIV=ヒト免疫不全ウイルス

2.1.2. 疫学

本邦で行われた小児期 PPH の全国調査成績 (2000 年, 評価対象例 149 例) によれば, 小児患者の男女比は 1 : 1.4 と女兒に多く, 発症の頻度は米国の報告⁶と同じ約 100 万人に 1~2 人であった⁵。また, 発症年齢は 1 歳未満と 12 歳にピークがあり, 4~7 歳および 9~12 歳にも多い傾向が認められた⁵。

2.1.3. 治療の現状

小児 PAH 治療アルゴリズムは, 前述の欧米のガイドライン^{1,2}で成人に準ずることが推奨されている。

ESC/ERS 合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン²では, 比較的风险の低い小児には, ボセンタン, アンブリセンタン, シルデナフィル, タダラフィルのいずれかの単剤治療が推奨されている。小児 PAH に対する用法・用量は, 欧州で小児 PAH に対して承認されているシルデナフィルのみ具体的に記載 (1 日 3 回経口投与で 1 回あたりの投与量は, 体重 8~20 kg の小児に対して 10 mg/回, 体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg/回, 乳児や体重の軽い小児に対して 1 mg/kg/回) され, 他の薬剤については有効性が期待される, あるいは臨床試験が実施中である等の記載となっている。また, AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン¹では, 米国においていずれの PAH 薬も小児 PAH に対して承認されていないにも関わらず, 比較的风险の低い小児には, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5 阻害薬が推奨され, 用法・用量は, 臨床試験成績や公表論文等に基づき記載されている。なお, シルデナフィルの推奨用量 (1 日 3 回経口投与の 1 回あたりの投与量) は, 1 歳未満の小児に対して 0.5~1 mg/kg/回, 体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg/回, 体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg/回となっている。

本邦の薬物療法ガイドライン⁷では, WHO 機能分類クラス II の第一選択薬にはシルデナフィル, クラス III の第一選択薬にはボセンタン, シルデナフィル, エポプロステノール, イロprost, トレプロスチニルが推奨されている。用法・用量は, 医師の使用経験に基づいたものになっており, シルデナフィルの推奨用量は, 0.5~1 mg/kg/日, 分 3 から投与を開始するのが目安である, となっている。

前述のとおり, 未治療 PAH は予後不良であるが, PAH 治療薬 (プロスタサイクリン製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5 阻害薬) の上市以降, 成人 PAH 患者のみならず, 小児 PAH 患者の生存率は改善し, 2006 年より開始された研究では小児 PAH 患者の 1 年生存率は 96%, 3 年生存率は 84%, 5 年生存率は 74%と報告されている⁸。また, 本邦では 1999 年から 2004 年の研究で, エポプロステノールが投与された小児 PAH 患者の生存率は, 1 年生存率で 100%, 2 年生存率で 96.3%, 3 年生存率では 79.4%と報告されている⁹。

このように欧米のガイドラインは, 小児 PAH に対する薬剤が承認されていない場合でも, 実施された臨床試験の結果や公表論文に基づいた用法・用量が推奨されているが, 本邦では, 経験的な用法・用量により使用されているのが現状である。PAH 治療薬 (プロスタサイクリン製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5 阻害薬) により, PAH 患者の生存率が改善するとの報告があるこ

とを踏まえると、本邦においても、小児 PAH 患者に対して、有効性および安全性が確認された臨床試験成績に基づき設定された推奨用法・用量を有する治療薬を医療現場に一刻も早く提供することが望まれている。

本邦の医療現場に本薬が提供された場合には、国内外のガイドラインに基づき、小児 PAH 治療における第一選択薬の一つになると考える。

また、小児 PAH 患者だけでなく成人 PAH 患者の中にも嚥下困難な患者や寝たきりの患者もいる。錠剤の服用が困難な患者の服薬コンプライアンス向上のため、水を同時に摂取せずに服用できるドライシロップ剤や OD フィルム製剤を提供することは、小児 PAH および成人 PAH 患者においても有用である。

2.2. 本薬の小児 PAH に対する本邦での開発経緯

本薬は、本邦で希少疾病用医薬品に指定され、成人の「肺動脈性肺高血圧症」の治療薬として 2008 年 1 月 25 日に、欧米を含む諸外国と同一の用法・用量「1 回 20 mg、1 日 3 回経口投与」で製造販売承認を取得している。

本邦における本薬の小児 PAH に対する開発は、欧米を中心に 2003 年より開始された国際共同プラセボ対照第 3 相試験（A1481131 試験）^aおよびその長期継続試験（A1481156 試験）^bに参加することから開始し、これらの試験に日本人小児 PAH 患者 1 名が組み入れられた。

以下に示す[REDACTED]により、[REDACTED]
[REDACTED]臨床試験成績は、本邦での承認申請に利用できると考えた。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

^a 本試験は、1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、シルデナフィル（低用量、中用量および高用量）を 16 週間経口投与したときの有効性、安全性および薬物動態を評価した。

^b 本試験は、A1481131 試験を完了した被験者を対象とした国際共同、非盲検、長期投与試験であり、シルデナフィルを長期間経口投与したときの安全性および有効性を評価した。本試験の投与量は、A1481131 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は、低用量群、中用量群、高用量群のうち 1 つに無作為に割り付けられ、A1481131 試験でシルデナフィル群に割り付けられた被験者は、原則として A1481131 試験開始から 1 年は用量を継続し、2 年目以降は用量変更可とした。

[REDACTED]

[REDACTED]

本邦では、[REDACTED]
[REDACTED]医薬品医療機器総合機構（PMDA）と20[REDACTED]年[REDACTED]月
[REDACTED]日に対面助言を行った。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]その後、20[REDACTED]年[REDACTED]月に対面助言
[REDACTED]を行い、[REDACTED]
[REDACTED]PMDA と合意が得られた。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に対面助言を行い、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]20[REDACTED]年[REDACTED]月に対面助言[REDACTED]を行い、今回、本薬の
日本人小児 PAH 患者に対する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うとともに、並行して開
発したドライシロップ剤の製造販売承認申請を行うことが合意された。

2.3. 承認申請に用いる臨床データパッケージ

本薬の小児の用法・用量追加のため、レバチオ錠 20 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請、ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg およびレバチオ OD フィルム 20 mg の製造販売承認申請における臨床試験一覧を Table 2 に示した。

2.1 項および 2.2 項に示したとおり、PAH の病態、診断基準、臨床分類、発症頻度、治療は、国内外で違いはなく、また、健康成人および成人 PAH 患者において日本人と外国人でシルデナフィルの PK に大きな違いはなく、民族的な影響を受けにくいと考える。これらのことから、小児 PAH 患者を対象とした 2 つの国際共同試験 (A1481131 試験および A1481156 試験) および日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験 (A1481298 試験) を評価資料とした。また、ドライシロップ剤については、生物学的同等性 (BE) 試験 (A1481293 試験) および食事の影響試験 (A1481313 試験) を、さらに、国際共同試験 (A1481131 試験および A1481156 試験) において用いられた製剤の粉碎品の BE を支持するレバチオ錠とその粉碎品のバイオアベイラビリティ試験 (A1481275 試験) を評価資料とし、レバチオ OD フィルムについては、生物学的同等性試験 (KYE-1501-P1 試験および KYE-1501-P2 試験) を評価資料とした。また、小児肺高血圧症患者を対象とした静脈内投与試験 (A1481134 試験)、新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした静脈内投与試験

(A1481157 試験) を参考資料とした。以上の臨床データパッケージで、レバチオ錠 20mg の小児 PAH 患者に対する製造販売承認事項一部変更承認申請およびドライシロップ剤の製造販売承認を行うことについて 20 年 月の対面助言において合意し、この度承認申請を行った。

Table 2. 小児 PAH 患者の用法・用量追加のための臨床試験一覧

試験番号 評価資料	試験（目的）	対象患者	試験実施国
A1481131	第 3 相試験 （有効性，安全性および薬物動態）	小児 PAH 患者 （日本人 1 例を含む 234 例）	国際共同
A1481156	長期継続試験 （安全性）	小児 PAH 患者 （日本人 1 例を含む 220 例）	国際共同
A1481298	国内臨床試験 （有効性，安全性および薬物動態）	小児 PAH 患者 （6 例）	日本
A1481275	相対的 BA 試験 （レバチオ錠 20mg とその粉碎品 間の BA/BE の検討）	健康成人 （18 例）	外国
A1481293	BE 試験 （ドライシロップ剤，レバチオ錠 20mg，シルデナフィルクエン酸 塩開発用錠剤 10 mg 間の BE の検 討）	健康成人 （42 例）	外国
A1481313	食事の影響試験 （ドライシロップ剤）	健康成人 （12 例）	外国
KYE-1501-P1	BE 試験 〔レバチオ OD フィルム 20mg（水 なし投与），レバチオ錠 20mg（水 あり投与）〕	健康成人 （42 例）	日本
KYE-1501-P2	BE 試験 〔レバチオ OD フィルム 20mg（水 あり投与），レバチオ錠 20mg（水 あり投与）〕	健康成人 （94 例）	日本
参考資料			
A1481134	先天性心病変の修復術後の肺高血 圧症を対象にシルデナフィルを静 脈内投与した臨床試験 （有効性，安全性および薬物動態） （症例組み入れが困難となり試験 中止）	小児肺高血圧症患者 （17 例）	外国
A1481157	新生児遷延性肺高血圧症を対象に シルデナフィルを静脈内投与した 臨床試験 Part 1（薬物動態） Part 2（有効性および安全性） （Part 2：標準治療の変更により評 価項目が臨床的に合致しなくなっ たため試験中止）	新生児遷延性肺高血圧症 患者 （Part 1：36 例） （Part 2：なし）	外国

略号：BA＝バイオアベイラビリティ，BE＝生物学的同等性

2.4. 本薬の小児 PAH に対する外国の承認状況

2017 年 6 月現在、シルデナフィルは、小児 PAH に対して EU 加盟国（28 カ国）を含む 35 カ国で承認されている。欧州および米国における本薬の小児 PAH 患者に対する承認状況を以下に示した。なお、レバチオ OD フィルムは、欧米を含むいずれの国においても申請ならびに承認はされていない。

2.4.1. EU での承認状況

EU において 2010 年 2 月に A1481131 試験および A1481156 試験を主要試験とした臨床データパッケージで本薬の小児 PAH に対する用法・用量の承認申請を行い、中央審査方式にて審査され、2011 年 5 月 2 日に承認された。その後、2011 年 7 月に開催された A1481156 試験の独立データモニタリング委員会（DMC）の勧告を踏まえて、推奨用量を超える用量を使用しない旨の注意喚起が行われている。現在承認されている効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

また、ドライシロップ剤は 2012 年 3 月に承認された。

Therapeutic indications

Paediatric population

Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease.

[1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者の治療。原発性肺高血圧症および先天性心疾患による肺高血圧症患者において、運動耐容能や血行動態が改善し、有効性が認められている。]

Posology

Paediatric population (1 year to 17 years)

<Revatio 20 mg film-coated tablets>

For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH. The 20 mg tablet should not be used in cases where 10 mg TID should be administered in younger patients. Other pharmaceutical forms are available for administration to patients ≤ 20 kg and other younger patients who are not able to swallow tablets.

[1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg TID、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg TID。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。20 mg 錠は、10 mgTID を投与すべき患者に対して使用してはならない。体重 20 kg 以下、または錠剤を嚥下できない低年齢の患者に対して他の剤形が市販されている。]

<Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension>

For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg (1 ml of compounded suspension) three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg (2 ml of compounded suspension) three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH.

[1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 1 mL）、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 2 mL）。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。]

2.4.2. 米国での承認状況

米国では、EU と同様に A1481131 試験および A1481156 試験を主要試験とした臨床データパッケージで 20 年 月 日に承認申請した。その後、FDA による審査を経て、2012 年 8 月 30 日（米国時間）に、高用量の本薬が投与された小児では低用量が投与された小児よりも死亡のリスクが高いこと、低用量の本薬が投与された小児では運動耐容能試験で有効性が認められなかったことから、本薬の小児 PAH 患者への使用が推奨されない旨が公表され（FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension)^a、米国添付文書（USPI）の“Warnings and Precautions”の項に、“Use of Revatio, particularly chronic use, is not recommended in children.（小児 PAH に対して、特に長期間の投与は推奨されない）”との記載が追加された。また、ドライシロップ剤は同日の 2012 年 8 月 30 日に成人 PAH 患者を対象として承認された。

その後、FDA から 2014 年 3 月に新たな通知（FDA Drug Safety Communication）が出され^b、この DSC において、USPI の“Warnings and Precautions”の内容は、小児患者に対して本薬を決して投与してはならないことを意図したものではなく、個々の患者においては、本薬の投与によりベネフィットがリスクを上回る場合（例えば、他の治療選択肢が限られており、本薬を投与する際に注意深くモニタリングを行うことが可能な場合）もあり得ることを認めることが示された。

3. まとめ

小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験の A1481131 試験および A1481156 試験、ならびに国内第 3 相試験の A1481298 試験の結果から本薬の小児 PAH 患者に対する有効性および安全性が確認できたと判断し、本薬は予定する推奨用法・用量において、有効で安全かつ忍容性の高い治療薬として日本人小児 PAH 患者に対する第一選択薬の一つになると考える。

よって、以下の内容にてレバチオ錠 20mg の製造販売承認事項一部変更承認申請、ならびにレバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg およびレバチオ OD フィルム 20mg の製造販売承認申請を行う。

[申請品目：レバチオ錠 20mg]（製造販売承認事項一部変更承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人

通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

^a <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>

^b <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm390876.htm>

1 歳以上の小児

体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。（下線部を追加）

〔申請品目：レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg〕（製造販売承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人

通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

〔申請品目：レバチオ OD フィルム 20mg〕（製造販売承認申請）

効能・効果（案）：肺動脈性肺高血圧症

用法・用量（案）：成人

通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

1 歳以上の小児

体重 20 kg 超の場合：通常，シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

4. 開発の経緯図（品質および臨床試験）

項目		試験内容	
品質に関する試験	外国	製剤（ドライシロップ剤）	
	国内	製剤（ODフィルム剤）	

相		試験番号：内容	
第1相 (健康成人)	外国	A1481275：BA/BE試験 (錠剤，粉碎品)	
		A1481293：BE試験 (錠剤，ドライシロップ 剤)	
		A1481313：食事の影響 (ドライシロップ 剤)	
	国内	KYE-1501-P1,KYE-1501-P2：BE試験 (錠剤，ODフィルム剤)	
第2/3相	外国	A1481134：先天性心病変 修復術後の肺高血圧症 (IV投与)（参考）	
		A1481157：新生児遷延性 肺高血圧症 (IV投与)（参考）	
第3相 長期投与	国際 共同	A1481131：第3相試験（プラセボ 対照比較試験）	
		A1481156：長期投与試験	
	日本	A1481298：非盲検試験	

5. 参考文献

- ¹ Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension : Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 2037-99.
- ² Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015.
- ³ 中西 宣文, 安藤 太三, 植田 初江, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版). 循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告) .
- ⁴ D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
- ⁵ 佐地 勉, 門間 和夫, 柴田 利満, 他. 小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果. 日本小児循環器学会誌 2000. 16: 230-7.
- ⁶ Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
- ⁷ 佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 他. 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) .
- ⁸ Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension : insights from the registry to evaluate early and long-term Pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125: 113-22.
- ⁹ Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al. Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children. *Circ J*. 2007; 71: 1785-90.

1. 外国における使用状況等に関する資料

レバチオ錠 20 mg の小児肺動脈性肺高血圧症（以下、PAH）に対する用法・用量は、欧州連合（以下、EU）において中央審査方式にて審査され、2011 年 5 月 2 日に承認された。2017 年 6 月現在、EU を含む 35 カ国において小児 PAH に対して承認されている。EU における効能・効果、および用法・用量を Table 1 に示す。なお、米国においては、小児 PAH に対する用法・用量の承認申請を行ったが承認には至らなかった。

レバチオのドライシロップ剤（日本での販売名：レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg，EU での販売名：Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension）は、EU において 2012 年 3 月 21 日に承認され、成人および小児 PAH 患者に対して使用可能である。米国では、2012 年 8 月 30 日に承認され、成人 PAH 患者に対して使用可能である。

レバチオの口腔内崩壊フィルム剤は海外では承認されていない（2017 年 6 月現在）。

外国の添付文書として、EU および米国添付文書の原文と和訳、および企業中核データシート（CDS）を添付する。

Table 1. EU における承認状況

国名	EU
販売名	① Revatio 20 mg film-coated tablets ② Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension
承認年月日	① 2011 年 5 月 2 日 ② 2012 年 3 月 21 日
効能・効果	<u>成人</u> WHO 機能分類クラス II および III の症状を有する成人患者における運動耐容能の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は、原発性肺高血圧症および結合組織疾患を合併する肺高血圧症にて示されている。 <u>小児</u> 1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者の治療。原発性肺高血圧症および先天性心疾患による肺高血圧症患者において、運動耐容能や血行動態が改善し、有効性が認められている。
用法・用量	① Revatio 20 mg film-coated tablets <u>成人</u> 推奨用量は、20 mg を 1 日 3 回投与である。医師は、服薬を忘れた患者には可及的速やかに 1 回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合、2 回分を一度に服用しないこと。 <u>小児患者（1～17 歳）</u> 1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg を 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg を 1 日 3 回投与である。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。20 mg 錠は、10 mg を 1 日 3 回投与すべき患者に対して使用してはならない。体重 20 kg 以下、または錠剤を嚥下できない低年齢の患者に対して他の剤形が市販されている。 ② Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension <u>成人</u> 推奨用量は、20 mg を 1 日 3 回投与である。医師は、服薬を忘れた患者には可及的

国名	EU
	<p>速やかに 1 回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合、2 回分を一度に服用しないこと。</p> <p><u>小児患者（1～17 歳）</u></p> <p>1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 1 mL）を 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 2 mL）を 1 日 3 回投与である。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REVATIO safely and effectively. See full prescribing information for REVATIO.

REVATIO (sildenafil) tablets, for oral use

REVATIO (sildenafil) for oral suspension

REVATIO (sildenafil) injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 1998

RECENT MAJOR CHANGES

CONTRAINDICATIONS (4)

4/2015

INDICATIONS AND USAGE

REVATIO is a phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) (WHO Group I) in adults to improve exercise ability and delay clinical worsening. Studies establishing effectiveness were short-term (12 to 16 weeks), and included predominately patients with NYHA Functional Class II-III symptoms. Etiologies were idiopathic (71%) or associated with connective tissue disease (25%). (1)

Limitation of Use: Adding sildenafil to bosentan therapy does not result in any beneficial effect on exercise capacity. (1, 14)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Tablet and oral suspension: 5 mg or 20 mg three times a day, 4-6 hours apart (2.1)
- Injection: 2.5 mg or 10 mg three times a day administered as an intravenous bolus injection (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- *Tablets:* 20 mg (3)
- *Injection:* 10 mg /12.5 mL in a single use vial (3)
- *For Oral Suspension:* 10 mg/mL (when reconstituted) (3)

CONTRAINDICATIONS

- Use with organic nitrates or riociguat (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 REVATIO Tablets and Oral Suspension
- 2.2 REVATIO Injection
- 2.3 Reconstitution of the Powder for Oral Suspension

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Mortality with Pediatric Use
- 5.2 Hypotension
- 5.3 Worsening Pulmonary Vascular Occlusive Disease
- 5.4 Epistaxis
- 5.5 Visual Loss
- 5.6 Hearing Loss
- 5.7 Combination with other PDE-5 Inhibitors
- 5.8 Priapism
- 5.9 Vaso-occlusive Crisis in Patients with Pulmonary Hypertension Secondary to Sickle Cell Anemia

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

- History of hypersensitivity reaction to sildenafil or any component of the tablet, injection, or oral suspension (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Increased mortality with increasing doses in pediatric patients. Not recommended for use in pediatric patients. (5.1)
- Vasodilation effects may be more common in patients with hypotension or on antihypertensive therapy. (5.2)
- Use in pulmonary veno-occlusive disease may cause pulmonary edema and is not recommended. (5.3)
- Hearing or visual impairment: Seek medical attention if sudden decrease or loss of vision or hearing occurs. (5.5, 5.6)
- Pulmonary hypertension secondary to sickle cell disease: REVATIO may cause serious vaso-occlusive crises. (5.9)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions greater than or equal to 3% and more frequent than placebo were epistaxis, headache, dyspepsia, flushing, insomnia, erythema, dyspnea, and rhinitis. (6.1, 6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Concomitant alpha-blockers or amlodipine: Note additive blood pressure lowering effects. (7)
- Use with ritonavir and other potent CYP3A inhibitors: Not recommended. (7, 12.3)
- Concomitant PDE-5 inhibitors: Avoid use with Viagra or other PDE-5 inhibitors. (5.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION AND FDA-approved patient labeling

Revised: 4/2015

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

REVATIO is indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO Group I) in adults to improve exercise ability and delay clinical worsening. The delay in clinical worsening was demonstrated when REVATIO was added to background epoprostenol therapy [see *Clinical Studies (14)*].

Studies establishing effectiveness were short-term (12 to 16 weeks), and included predominately patients with New York Heart Association (NYHA) Functional Class II-III symptoms and idiopathic etiology (71%) or associated with connective tissue disease (CTD) (25%).

Limitation of Use: Adding sildenafil to bosentan therapy does not result in any beneficial effect on exercise capacity [see *Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 REVATIO Tablets and Oral Suspension

The recommended dose of REVATIO is 5 mg or 20 mg three times a day. Administer REVATIO doses 4-6 hours apart.

In the clinical trial no greater efficacy was achieved with the use of higher doses. Treatment with doses higher than 20 mg three times a day is not recommended.

2.2 REVATIO Injection

REVATIO injection is for the continued treatment of patients with PAH who are currently prescribed oral REVATIO and who are temporarily unable to take oral medication.

The recommended dose is 2.5 mg or 10 mg administered as an intravenous bolus injection three times a day. The dose of REVATIO injection does not need to be adjusted for body weight.

A 10 mg dose of REVATIO injection is predicted to provide pharmacological effect of sildenafil and its N-desmethyl metabolite equivalent to that of a 20 mg oral dose.

2.3 Reconstitution of the Powder for Oral Suspension

1. Tap the bottle to release the powder.
2. Remove the cap.
3. Accurately measure out 60 mL of water and pour the water into the bottle. (Figure 1)

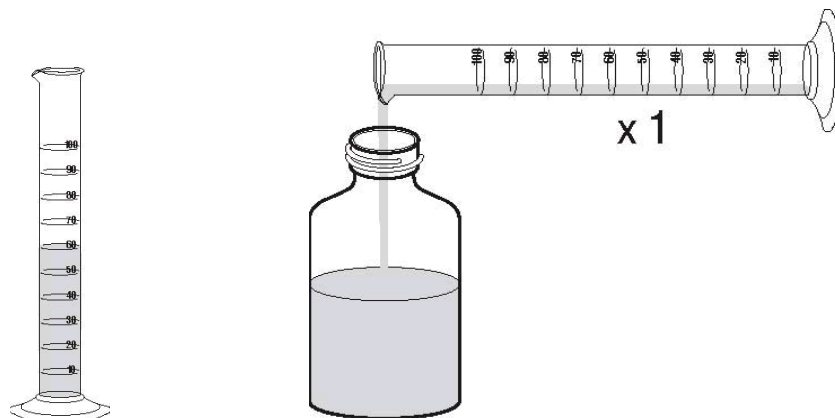


Figure 1

4. Replace the cap and shake the bottle vigorously for a minimum of 30 seconds. (Figure 2)

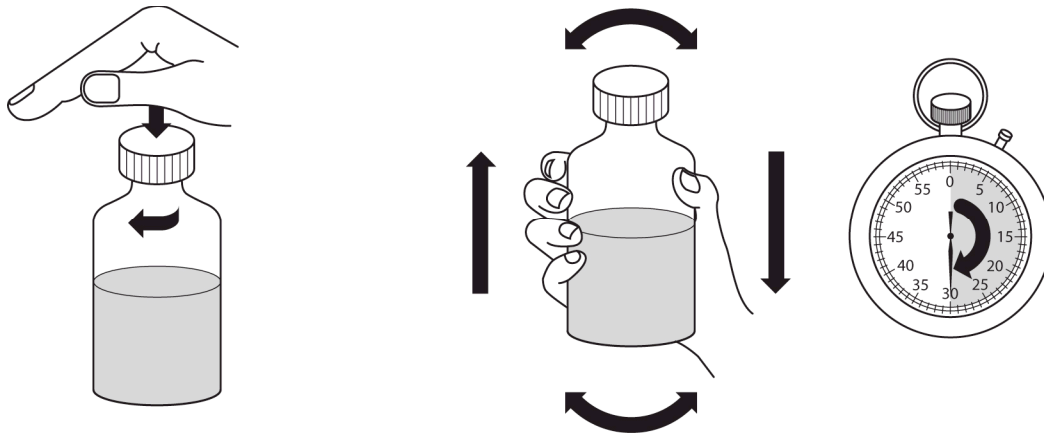


Figure 2

5. Remove the cap.
6. Accurately measure out another 30 mL of water and add this to the bottle. You should always add a total of 90 mL of water irrespective of the dose prescribed. (Figure 3)

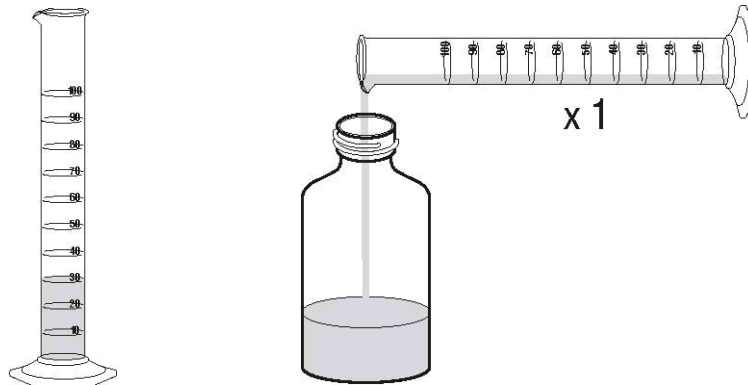


Figure 3

7. Replace the cap and shake the bottle vigorously for a minimum of 30 seconds. (Figure 4)

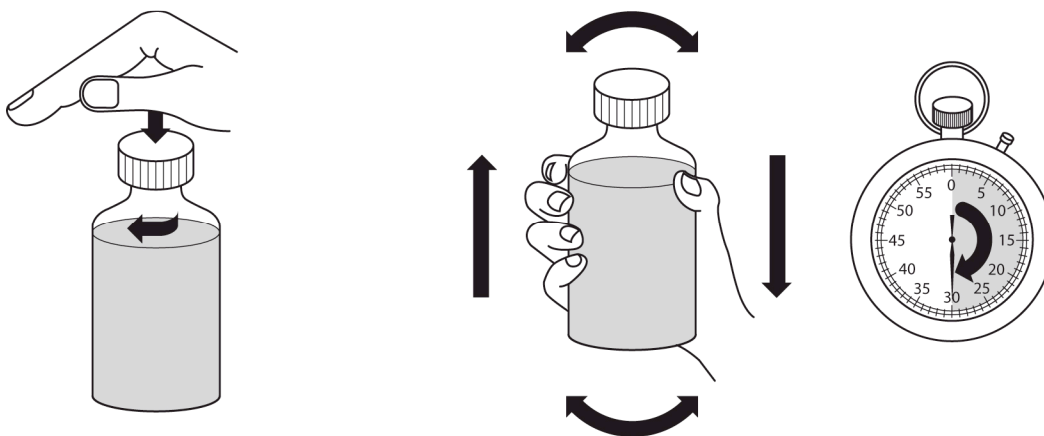


Figure 4

8. Remove the cap.
9. Press the bottle adaptor into the neck of the bottle (as shown on Figure 5, below). The adaptor is provided so that you can fill the oral syringe with medicine from the bottle. Replace the cap on the bottle.

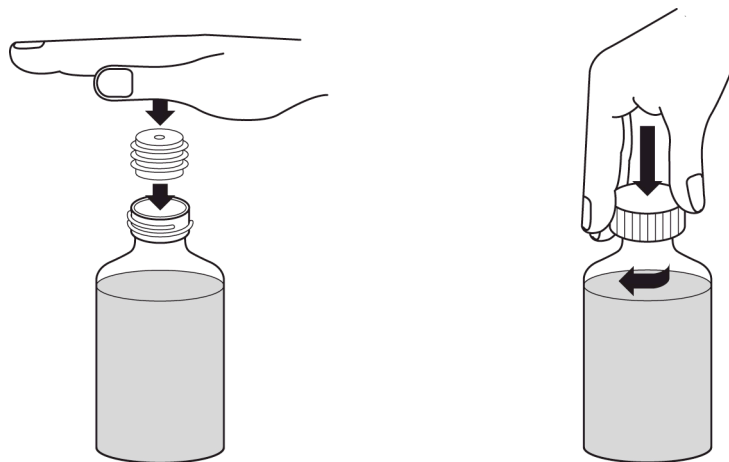


Figure 5

10. Write the expiration date of the constituted oral suspension on the bottle label (the expiration date of the constituted oral suspension is 60 days from the date of constitution).

Incompatibilities

Do not mix with any other medication or additional flavoring agent.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REVATIO Tablets

White, film-coated, round tablets engraved with “RVT20” containing sildenafil citrate equivalent to 20 mg of sildenafil.

REVATIO Injection

Single use vial containing 10 mg/12.5 mL of sildenafil.

REVATIO for Oral Suspension

White to off-white powders containing 1.57 g of sildenafil citrate (equivalent to 1.12 g of sildenafil) in a bottle intended for constitution. Following constitution with 90 mL of water, the volume of the oral suspension is 112 mL and the oral suspension contains 10 mg/mL sildenafil. A 2 mL oral syringe (with 0.5 mL and 2 mL dose markings) and a press-in bottle adaptor are also provided.

4 CONTRAINDICATIONS

REVATIO is contraindicated in patients with:

- Concomitant use of organic nitrates in any form, either regularly or intermittently, because of the greater risk of hypotension [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Concomitant use of riociguat, a guanylate cyclase stimulator. PDE5 inhibitors, including sildenafil, may potentiate the hypotensive effects of riociguat.
- Known hypersensitivity to sildenafil or any component of the tablet, injection, or oral suspension. Hypersensitivity, including anaphylactic reaction, anaphylactic shock and anaphylactoid reaction, has been reported in association with the use of sildenafil.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Mortality with Pediatric Use

In a long-term trial in pediatric patients with PAH, an increase in mortality with increasing REVATIO dose was observed. Deaths were first observed after about 1 year and causes of death were typical of patients with PAH. Use of REVATIO, particularly chronic use, is not recommended in children [see *Use in Specific Populations* (8.4)].

5.2 Hypotension

REVATIO has vasodilatory properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure. Before prescribing REVATIO, carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by such vasodilatory effects (e.g., patients on antihypertensive therapy or with resting hypotension [BP less than 90/50], fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction, or autonomic dysfunction). Monitor blood pressure when co-administering blood pressure lowering drugs with REVATIO.

5.3 Worsening Pulmonary Vascular Occlusive Disease

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Since there are no clinical data on administration of REVATIO to patients with veno-occlusive disease, administration of REVATIO to such patients is not recommended. Should signs of pulmonary edema occur when REVATIO is administered, consider the possibility of associated PVOD.

5.4 Epistaxis

The incidence of epistaxis was 13% in patients taking REVATIO with PAH secondary to CTD. This effect was not seen in idiopathic PAH (REVATIO 3%, placebo 2%) patients. The incidence of epistaxis was also higher in REVATIO-treated patients with a concomitant oral vitamin K antagonist (9% versus 2% in those not treated with concomitant vitamin K antagonist).

The safety of REVATIO is unknown in patients with bleeding disorders or active peptic ulceration.

5.5 Visual Loss

When used to treat erectile dysfunction, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a cause of decreased vision including permanent loss of vision, has been reported postmarketing in temporal association with the use of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors, including sildenafil. Most, but not all, of these patients had underlying anatomic or vascular risk factors for developing NAION, including but not necessarily limited to: low cup to disc ratio ("crowded disc"), age over 50, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia and smoking. Based on published literature, the annual incidence of NAION is 2.5-11.8 cases per 100,000 males aged ≥ 50 per year in the general population. An observational study evaluated whether recent, episodic use of PDE5 inhibitors (as a class), typical of erectile dysfunction treatment, was associated with acute onset of NAION. The results suggest an approximately 2-fold increase in the risk of NAION within 5 half-lives of PDE5 inhibitor use. It is not possible to determine whether these events are related directly to the use of PDE-5 inhibitors, to the patient's underlying vascular risk factors or anatomical defects, to a combination of these factors, or to other factors. Advise patients to seek immediate medical attention in the event of a sudden loss of vision in one or both eyes while taking PDE-5 inhibitors, including REVATIO. Physicians should also discuss the increased risk of NAION with patients who have already experienced NAION in one eye, including whether such individuals could be adversely affected by use of vasodilators, such as PDE-5 inhibitors.

There are no controlled clinical data on the safety or efficacy of REVATIO in patients with retinitis pigmentosa, a minority whom have genetic disorders of retinal phosphodiesterases. Prescribe REVATIO with caution in these patients.

5.6 Hearing Loss

Cases of sudden decrease or loss of hearing, which may be accompanied by tinnitus and dizziness, have been reported in temporal association with the use of PDE-5 inhibitors, including REVATIO. In some of the cases, medical conditions and other factors were reported that may have played a role. In many cases, medical follow-up information was limited. It is not possible to determine whether these reported events are related directly to the use of REVATIO, to the patient's underlying risk factors for hearing loss, a combination of these factors, or to other factors.

Advise patients to seek prompt medical attention in the event of sudden decrease or loss of hearing while taking PDE-5 inhibitors, including REVATIO.

5.7 Combination with other PDE-5 inhibitors

Sildenafil is also marketed as VIAGRA®. The safety and efficacy of combinations of REVATIO with VIAGRA or other PDE-5 inhibitors have not been studied. Inform patients taking REVATIO not to take VIAGRA or other PDE-5 inhibitors.

5.8 Priapism

Use REVATIO with caution in patients with anatomical deformation of the penis (e.g., angulation, cavernosal fibrosis, or Peyronie's disease) or in patients who have conditions, which may predispose them to priapism (e.g., sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia). In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism (painful erection greater than 6 hours in duration) is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result.

5.9 Vaso-occlusive Crisis in Patients with Pulmonary Hypertension Secondary to Sickle Cell Anemia

In a small, prematurely terminated study of patients with pulmonary hypertension (PH) secondary to sickle cell disease, vaso-occlusive crises requiring hospitalization were more commonly reported by patients who received REVATIO than by those randomized to placebo. The effectiveness and safety of REVATIO in the treatment of PAH secondary to sickle cell anemia has not been established.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse events are discussed elsewhere in the labeling:

- Mortality with pediatric use [*see Warnings and Precautions (5.1) and Use in Specific Populations (8.4)*]
- Hypotension [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Vision loss [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Hearing loss [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Priapism [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Vaso-occlusive crisis [*see Warnings and Precautions (5.9)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Safety data of REVATIO in adults were obtained from the 12-week, placebo-controlled clinical study (Study 1) and an open-label extension study in 277 REVATIO-treated patients with PAH, WHO Group I [*see Clinical Studies (14)*].

The overall frequency of discontinuation in REVATIO-treated patients on 20 mg three times a day was 3% and was the same for the placebo group.

In Study 1, the adverse reactions that were reported by at least 3% of REVATIO-treated patients (20 mg three times a day) and were more frequent in REVATIO-treated patients than in placebo-treated patients are shown in Table 1. Adverse reactions were generally transient and mild to moderate in nature.

Table 1. Most Common Adverse Reactions in Patients with PAH in Study 1 (More Frequent in REVATIO-Treated Patients than Placebo-Treated Patients and Incidence $\geq 3\%$ in REVATIO-Treated Patients)

	Placebo, % (n = 70)	REVATIO 20 mg three times a day, % (n = 69)	Placebo-Subtracted, %
Epistaxis	1	9	8
Headache	39	46	7
Dyspepsia	7	13	6
Flushing	4	10	6
Insomnia	1	7	6
Erythema	1	6	5
Dyspnea exacerbated	3	7	4
Rhinitis	0	4	4
Diarrhea	6	9	3
Myalgia	4	7	3
Pyrexia	3	6	3
Gastritis	0	3	3
Sinusitis	0	3	3
Paresthesia	0	3	3

At doses higher than the recommended 20 mg three times a day, there was a greater incidence of some adverse reactions including flushing, diarrhea, myalgia and visual disturbances. Visual disturbances were identified as mild and transient, and were predominately color-tinge to vision, but also increased sensitivity to light or blurred vision.

The incidence of retinal hemorrhage with REVATIO 20 mg three times a day was 1.4% versus 0% placebo and for all REVATIO doses studied was 1.9% versus 0% placebo. The incidence of eye hemorrhage at both 20 mg three times a day and at all doses studied was 1.4% for REVATIO versus 1.4% for placebo. The patients experiencing these reactions had risk factors for hemorrhage including concurrent anticoagulant therapy.

In a placebo-controlled fixed dose titration study (Study 2) of REVATIO (starting with recommended dose of 20 mg and increased to 40 mg and then 80 mg all three times a day) as an adjunct to intravenous epoprostenol in patients with PAH, the adverse reactions that were more frequent in the REVATIO + epoprostenol group than in the epoprostenol group (greater than 6% difference) are shown in Table 2 [see *Clinical Studies (14)*].

Table 2. Adverse Reactions (%) in patients with PAH in Study 2 (incidence in REVATIO + Epoprostenol group at least 6% greater than Epoprostenol group)

	REVATIO + Epoprostenol (n = 134)	Epoprostenol (n = 131)	(REVATIO + Epoprostenol) minus Epoprostenol
Headache	57	34	23
Edema [^]	25	13	14
Dyspepsia	16	2	14
Pain in extremity	17	6	11
Diarrhea	25	18	7
Nausea	25	18	7
Nasal congestion	9	2	7

[^]includes peripheral edema

REVATIO Injection

REVATIO injection was studied in a 66-patient, placebo-controlled study in patients with PAH at doses targeting plasma concentrations between 10 and 500 ng/mL (up to 8 times the exposure of the recommended dose). Adverse events with REVATIO injection were similar to those seen with oral tablets.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of sildenafil (marketed for both PAH and erectile dysfunction). Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiovascular Events

In postmarketing experience with sildenafil at doses indicated for erectile dysfunction, serious cardiovascular, cerebrovascular, and vascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular hemorrhage, transient ischemic attack, hypertension, pulmonary hemorrhage, and subarachnoid and intracerebral hemorrhages have been reported in temporal association with the use of the drug. Most, but not all, of these patients had preexisting cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after use concurrent with sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, or to a combination of these or other factors.

Nervous system

Seizure, seizure recurrence

7 DRUG INTERACTIONS

Nitrates

Concomitant use of REVATIO with nitrates in any form is contraindicated [see *Contraindications (4)*].

Ritonavir and other Potent CYP3A Inhibitors

Concomitant use of REVATIO with ritonavir and other potent CYP3A inhibitors is not recommended [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Other drugs that reduce blood pressure

Alpha blockers. In drug-drug interaction studies, sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) and the alpha-blocker doxazosin (4 mg or 8 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, were observed. Mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively, were also observed. There were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and light-headedness, but not syncope.

Amlodipine. When sildenafil 100 mg oral was co-administered with amlodipine, 5 mg or 10 mg oral, to hypertensive patients, the mean additional reduction on supine blood pressure was 8 mmHg systolic and 7 mmHg diastolic.

Monitor blood pressure when co-administering blood pressure lowering drugs with REVATIO [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

There are no adequate and well-controlled studies of sildenafil in pregnant women. No evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or fetotoxicity was observed in pregnant rats or rabbits dosed with sildenafil 200 mg/kg/day during organogenesis, a level that is, on a mg/m² basis, 32- and 68-times, respectively, the recommended human dose (RHD) of 20 mg three times a day. In a rat pre- and postnatal development study, the no-observed-adverse-effect dose was 30 mg/kg/day (equivalent to 5-times the RHD on a mg/m² basis).

8.2 Labor and Delivery

The safety and efficacy of REVATIO during labor and delivery have not been studied.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if sildenafil or its metabolites are excreted in human breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when REVATIO is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

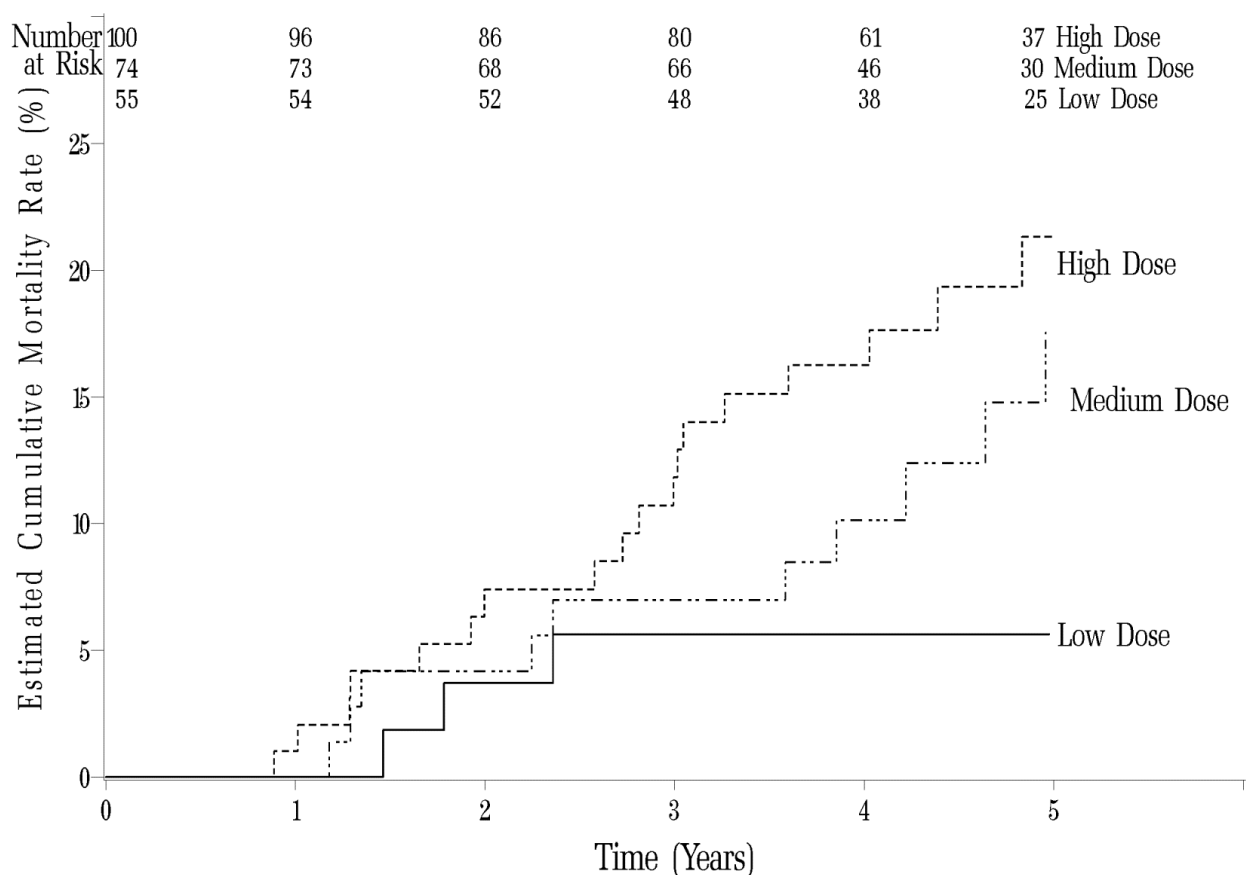
In a randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study, 234 patients with PAH, aged 1 to 17 years, body weight greater than or equal to 8 kg, were randomized, on the basis of body

weight, to three dose levels of REVATIO, or placebo, for 16 weeks of treatment. Most patients had mild to moderate symptoms at baseline: WHO Functional Class I (32%), II (51%), III (15%), or IV (0.4%). One-third of patients had primary PAH; two-thirds had secondary PAH (systemic-to-pulmonary shunt in 37%; surgical repair in 30%). Sixty-two percent of patients were female. Drug or placebo was administered three times a day.

The primary objective of the study was to assess the effect of REVATIO on exercise capacity as measured by cardiopulmonary exercise testing in pediatric patients developmentally able to perform the test (n = 115). Administration of REVATIO did not result in a statistically significant improvement in exercise capacity in those patients. No patients died during the 16-week controlled study.

After completing the 16-week controlled study, a patient originally randomized to REVATIO remained on his/her dose of REVATIO or, if originally randomized to placebo, was randomized to low-, medium-, or high-dose REVATIO. After all patients completed 16 weeks of follow-up in the controlled study, the blind was broken and doses were adjusted as clinically indicated. Patients treated with sildenafil were followed for a median of 4.6 years (range 2 days to 8.6 years). Mortality during the long-term study, by originally assigned dose, is shown in Figure 6:

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Mortality by REVATIO Dose



During the study, there were 42 reported deaths, with 37 of these deaths reported prior to a decision to titrate subjects to a lower dosage because of a finding of increased mortality with increasing REVATIO doses. For the survival analysis which included 37 deaths, the hazard ratio for high dose compared to low dose was 3.9, $p=0.007$. Causes of death were typical of patients with PAH. Use of REVATIO, particularly chronic use, is not recommended in children.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of REVATIO did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Patients with Hepatic Impairment

No dose adjustment for mild to moderate impairment is required. Severe impairment has not been studied [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is required (including severe impairment $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ mL/min}$) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

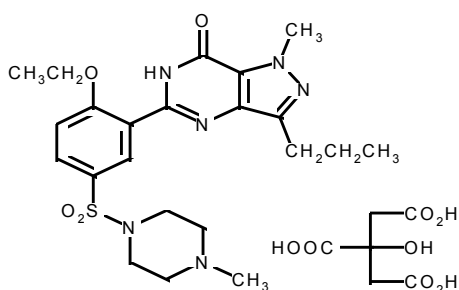
In studies with healthy volunteers of single doses up to 800 mg, adverse events were similar to those seen at lower doses but rates and severities were increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and it is not eliminated in the urine.

11 DESCRIPTION

REVATIO, phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitor, is the citrate salt of sildenafil, a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type-5 (PDE-5). Sildenafil is also marketed as VIAGRA[®] for erectile dysfunction.

Sildenafil citrate is designated chemically as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methylpiperazine citrate and has the following structural formula:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sildenafil is an inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase type-5 (PDE-5) in the smooth muscle of the pulmonary vasculature, where PDE-5 is responsible for degradation of cGMP. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with PAH, this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Studies in vitro have shown that sildenafil is selective for PDE-5. Its effect is more potent on PDE-5 than on other known phosphodiesterases (10-fold for PDE6, greater than 80-fold for PDE1, greater than 700-fold for PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10, and PDE11). The approximately 4,000-fold selectivity for PDE-5 versus PDE3 is important because PDE3 is involved in control of cardiac contractility. Sildenafil is only about 10-fold as potent for PDE-5 compared to PDE6, an enzyme found in the retina and involved in the phototransduction pathway of the retina. This lower selectivity is thought to be the basis for abnormalities related to color vision observed with higher doses or plasma levels [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

In addition to pulmonary vascular smooth muscle and the corpus cavernosum, PDE-5 is also found in other tissues including vascular and visceral smooth muscle and in platelets. The inhibition of PDE-5 in these tissues by sildenafil may be the basis for the enhanced platelet anti-aggregatory activity of nitric oxide observed in vitro, and the mild peripheral arterial-venous dilatation in vivo.

12.2 Pharmacodynamics

Effects of REVATIO on Hemodynamic Measures

Patients on all REVATIO doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) compared to those on placebo in a study with no background vasodilators [Study 1 in *Clinical Studies* (14)]. Data on other hemodynamic measures for the REVATIO 20 mg three times a day and placebo dosing regimens is displayed in Table 3. The relationship between these effects and improvements in 6-minute walk distance is unknown.

Table 3. Changes from Baseline in Hemodynamic Parameters at Week 12 [mean (95% CI)] for the REVATIO 20 mg Three Times a Day and Placebo Group

	Placebo (n = 65)*	REVATIO 20 mg three times a day (n = 65)*
mPAP (mmHg)	0.6 (-0.8, 2.0)	-2.1 (-4.3, 0.0)
PVR (dyn·s/cm ⁵)	49 (-54, 153)	-122 (-217, -27)
SVR (dyn·s/cm ⁵)	-78 (-197, 41)	-167 (-307, -26)
RAP (mmHg)	0.3 (-0.9, 1.5)	-0.8 (-1.9, 0.3)
CO (L/min)	-0.1 (-0.4, 0.2)	0.4 (0.1, 0.7)
HR (beats/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PVR= pulmonary vascular resistance; SVR = systemic vascular resistance; RAP = right atrial pressure; CO = cardiac output; HR = heart rate

*The number of patients per treatment group varied slightly for each parameter due to missing assessments.

In another study evaluating lower doses of sildenafil 1 mg, 5 mg and 20 mg [Study 3 in *Clinical Studies* (14)], there were no significant differences in the effects on hemodynamic variables between doses.

Effects of REVATIO on Blood Pressure

Single oral doses of sildenafil 100 mg administered to healthy volunteers produced decreases in supine blood pressure (mean maximum decrease in systolic/diastolic blood pressure of 8/5 mmHg). The decrease in blood pressure was most notable approximately 1-2 hours after dosing, and was not different from placebo at 8 hours. Similar effects on blood pressure were noted with 25 mg, 50 mg and 100 mg doses of sildenafil, therefore the effects are not related to dose or plasma levels within this dosage range. Larger effects were recorded among patients receiving concomitant nitrates [see *Contraindications* (4)].

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with PAH, no clinically relevant effects on ECG were reported.

After chronic dosing of 80 mg three times a day sildenafil to healthy volunteers, the largest mean change from baseline in supine systolic and supine diastolic blood pressures was a decrease of 9.0 mmHg and 8.4 mmHg, respectively.

After chronic dosing of 80 mg three times a day sildenafil to patients with systemic hypertension, the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressures was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mmHg, respectively.

After chronic dosing of 80 mg three times a day sildenafil to patients with PAH, lesser reductions than above in systolic and diastolic blood pressures were observed (a decrease in both of 2 mmHg).

Effects of REVATIO on Vision

At single oral doses of 100 mg and 200 mg, transient dose-related impairment of color discrimination (blue/green) was detected using the Farnsworth-Munsell 100-hue test, with peak effects near the time of peak plasma levels. This finding is consistent with the inhibition of PDE6, which is involved in phototransduction in the retina. An evaluation of visual function at doses up to 200 mg revealed no effects of REVATIO on visual acuity, intraocular pressure, or pupillometry.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Distribution

REVATIO is rapidly absorbed after oral administration, with a mean absolute bioavailability of 41% (25-63%). Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. When REVATIO is taken with a high-fat meal, the rate of absorption is reduced, with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29%. The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 L, indicating distribution into the tissues. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are both approximately 96% bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Bioequivalence was established between the 20 mg tablet and the 10 mg/mL oral suspension when administered as a 20 mg single oral dose of sildenafil (as citrate).

Metabolism and Excretion

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A (major route) and cytochrome P450 2C9 (CYP2C9, minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-desmethylation of sildenafil, and is, itself, further metabolized. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an in vitro potency for PDE-5 approximately 50% of the parent drug. In healthy volunteers, plasma concentrations of this metabolite are approximately 40% of those seen for sildenafil, so that the metabolite accounts for about 20% of sildenafil's pharmacologic effects. In patients with PAH, however, the ratio of the metabolite to sildenafil is higher. Both sildenafil and the active metabolite have terminal half-lives of about 4 hours.

After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the feces (approximately 80% of the administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of the administered oral dose).

REVATIO Injection: The pharmacokinetic profile of REVATIO has been characterized following intravenous administration. A 10 mg dose of REVATIO Injection is predicted to provide a pharmacological effect of sildenafil and its N-desmethyl metabolite equivalent to that of a 20 mg oral dose.

Population Pharmacokinetics

Age, gender, race, and renal and hepatic function were included as factors assessed in the population pharmacokinetic model to evaluate sildenafil pharmacokinetics in patients with PAH. The dataset available for the population pharmacokinetic evaluation contained a wide range of demographic data and laboratory parameters associated with hepatic and renal function. None of these factors had a significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with PAH.

In patients with PAH, the average steady-state concentrations were 20-50% higher when compared to those of healthy volunteers. There was also a doubling of C_{min} levels compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with PAH compared to healthy volunteers.

Geriatric Patients

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 84% and 107% higher plasma concentrations of sildenafil and its active N-desmethyl metabolite, respectively, compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in the AUC of free (unbound) sildenafil and its active N-desmethyl metabolite were 45% and 57%, respectively.

Renal Impairment

In volunteers with mild (CL_{cr} = 50-80 mL/min) and moderate (CL_{cr} = 30-49 mL/min) renal impairment, the pharmacokinetics of a single oral dose of sildenafil (50 mg) was not altered. In volunteers with severe (CL_{cr} less than 30 mL/min) renal impairment, sildenafil clearance was reduced, resulting in approximately doubling of AUC and C_{max} compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{max} values were significantly increased 200 % and 79 %, respectively, in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic Impairment

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B), sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (84%) and C_{max} (47%) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) have not been studied.

Drug Interaction Studies

***In vitro* studies**

Sildenafil metabolism is principally mediated by the CYP3A (major route) and CYP2C9 (minor route) cytochrome P450 isoforms. Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance.

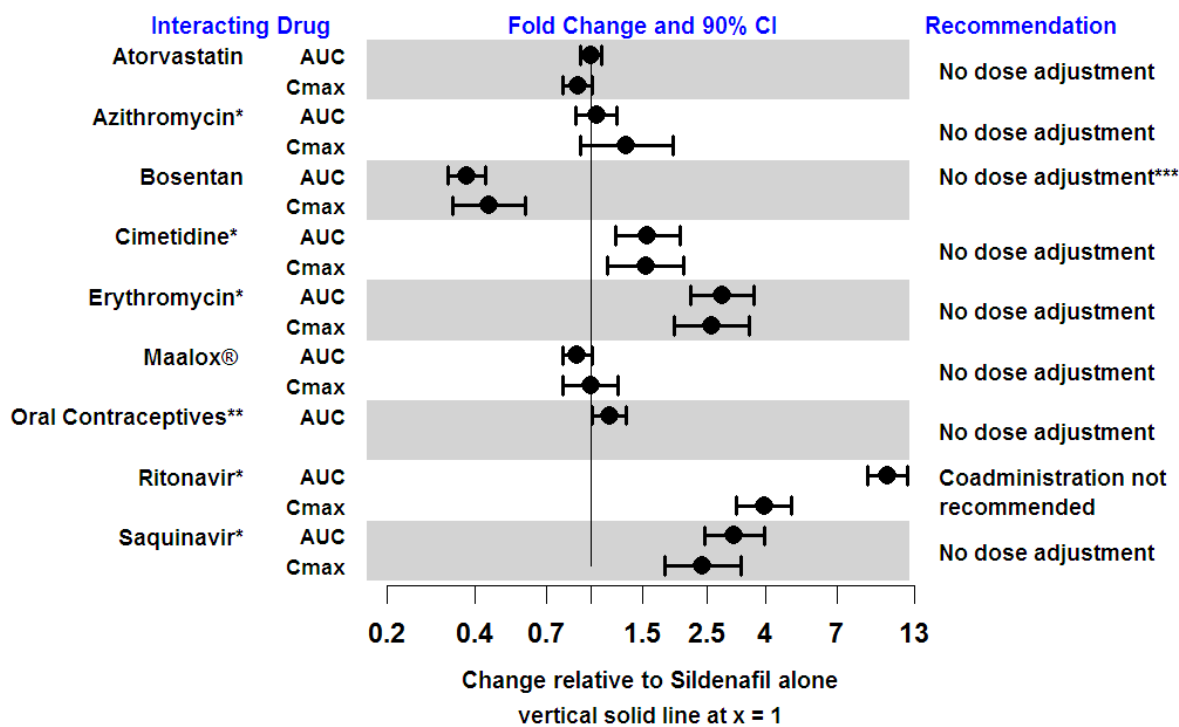
Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A (IC₅₀ greater than 150 μ M).

Sildenafil is not expected to affect the pharmacokinetics of compounds which are substrates of these CYP enzymes at clinically relevant concentrations.

***In vivo* studies**

The effects of other drugs on sildenafil pharmacokinetics and the effects of sildenafil on the exposure to other drugs are shown in Figure 7 and Figure 8, respectively.

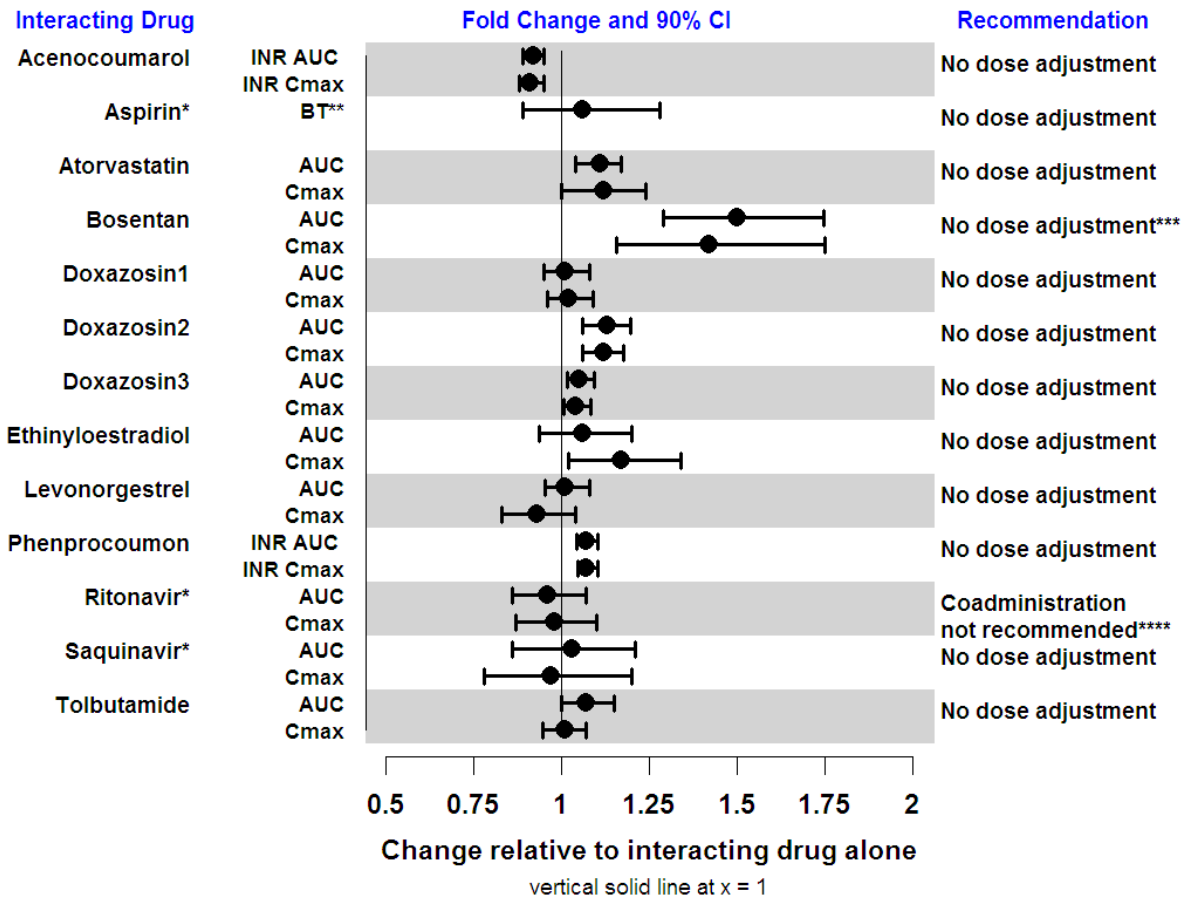
Figure 7. Effects of Other Drugs on Sildenafil Pharmacokinetics



* 95% CI; ** AUC accumulation ratio from Day 1 to Day 7 relative to sildenafil alone

*** No benefit on exercise capacity when sildenafil added to bosentan therapy [see Clinical Studies (14)]

Figure 8 Effects of Sildenafil on Other Drugs



Doxazosin1, 25 mg; 2, 50 mg; and 3, 100 mg sildenafil; * 95% CI; ** BT = bleeding time

*** No benefit on exercise capacity when sildenafil added to bosentan therapy [see Clinical Studies (14)]

****based on the effect of ritonavir on sildenafil PK

CYP3A Inhibitors and Beta Blockers

Population pharmacokinetic analysis of data from patients in clinical trials indicated an approximately 30% reduction in sildenafil clearance when it was co-administered with mild/moderate CYP3A inhibitors and an approximately 34% reductions in sildenafil clearance when co-administered with beta-blockers. Sildenafil exposure at a dose of 80 mg three times a day without concomitant medication is shown to be 5-fold the exposure at a dose of 20 mg three times a day. This concentration range covers the same increased sildenafil exposure observed in specifically-designed drug interaction studies with CYP3A inhibitors (except for potent inhibitors such as ketoconazole, itraconazole, and ritonavir).

REVATIO Injection: Predictions based on a pharmacokinetic model suggest that drug-drug interactions with CYP3A inhibitors will be less than those observed after oral sildenafil administration.

CYP3A4 inducers including bosentan

Concomitant administration of potent CYP3A inducers is expected to cause substantial decreases in plasma levels of sildenafil.

Population pharmacokinetic analysis of data from patients in clinical trials indicated approximately 3-fold the sildenafil clearance when it was co-administered with mild CYP3A inducers.

Epoprostenol

The mean reduction of sildenafil (80 mg three times a day) bioavailability when co-administered with epoprostenol was 28%, resulting in about 22% lower mean average steady state concentrations. Therefore, the slight decrease of sildenafil exposure in the presence of epoprostenol is not considered clinically relevant. The effect of sildenafil on epoprostenol pharmacokinetics is not known.

No significant interactions were shown with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolized by CYP2C9.

Alcohol

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effect of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 0.08%.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Sildenafil was not carcinogenic when administered to rats for up to 24 months at 60 mg/kg/day, a dose resulting in total systemic exposure (AUC) to unbound sildenafil and its major metabolite 33 and 37 times, for male and female rats respectively, the human exposure at the RHD of 20 mg three times a day. Sildenafil was not carcinogenic when administered to male and female mice for up to 21 and 18 months, respectively, at doses up to a maximally tolerated level of 10 mg/kg/day, a dose equivalent to the RHD on a mg/m² basis.

Sildenafil was negative in *in vitro* bacterial and Chinese hamster ovary cell assays to detect mutagenicity, and *in vitro* human lymphocytes and *in vivo* mouse micronucleus assays to detect clastogenicity.

There was no impairment of fertility in male or female rats given up to 60 mg sildenafil/kg/day, a dose producing a total systemic exposure (AUC) to unbound sildenafil and its major metabolite of 19 and 38 times for males and females, respectively, the human exposure at the RHD of 20 mg three times a day.

14 CLINICAL STUDIES

Studies of Adults with Pulmonary Arterial Hypertension

Study 1 (REVATIO monotherapy (20 mg, 40 mg, and 80 mg three times a day))

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of REVATIO (Study 1) was conducted in 277 patients with PAH (defined as a mean pulmonary artery pressure of greater than or equal to 25 mmHg at rest with a pulmonary capillary wedge pressure less than 15 mmHg). Patients were predominantly World Health Organization (WHO) functional classes II-III. Allowed background therapy included a combination of anticoagulants, digoxin, calcium channel blockers, diuretics, and oxygen. The use of prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, and arginine supplementation were not permitted. Subjects who had failed to respond to bosentan were also excluded. Patients with left ventricular ejection fraction less than 45% or left ventricular shortening fraction less than 0.2 also were not studied.

Patients were randomized to receive placebo (n=70) or REVATIO 20 mg (n = 69), 40 mg (n = 67) or 80 mg (n = 71) three times a day for a period of 12 weeks. They had either primary pulmonary hypertension (PPH) (63%), PAH associated with CTD (30%), or PAH following surgical repair of left-to-right congenital heart lesions (7%). The study population consisted of 25% men and 75% women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk distance between 100 and 450 meters (mean 343).

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 (at least 4 hours after the last dose) in the 6-minute walk distance. Placebo-corrected mean increases in walk distance of 45-50 meters were observed with all doses of REVATIO. These increases were significantly different from placebo, but the REVATIO dose groups were not different from each other (see Figure 9), indicating no additional clinical benefit from doses higher than 20 mg three times a day. The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment and was maintained at week 8 and week 12.

Figure 9. Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Weeks 4, 8, and 12 in Study 1: Mean (95% Confidence Interval)

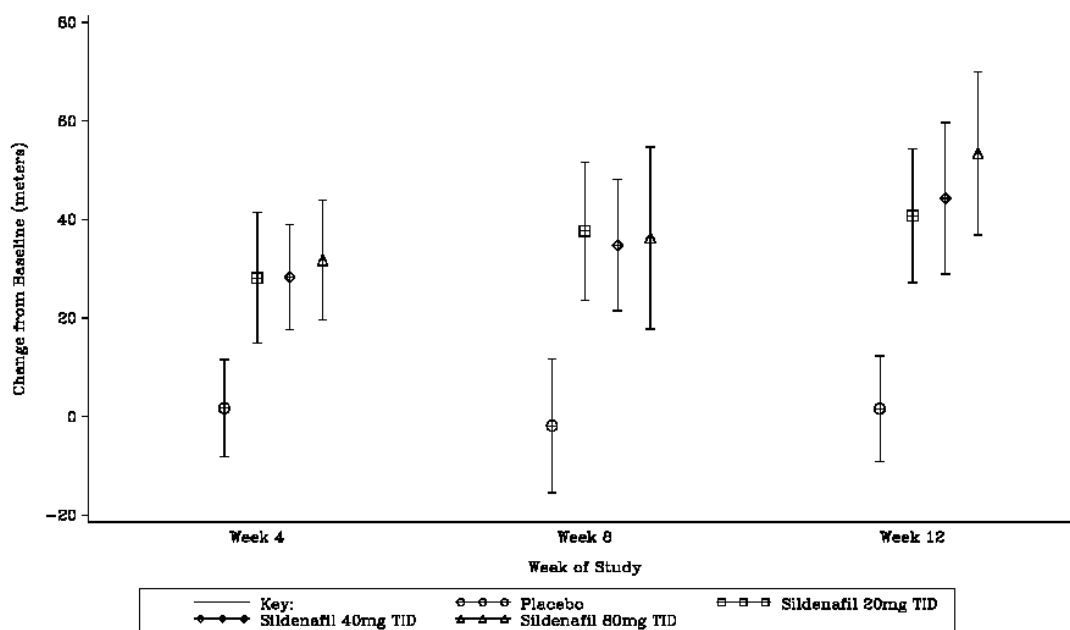
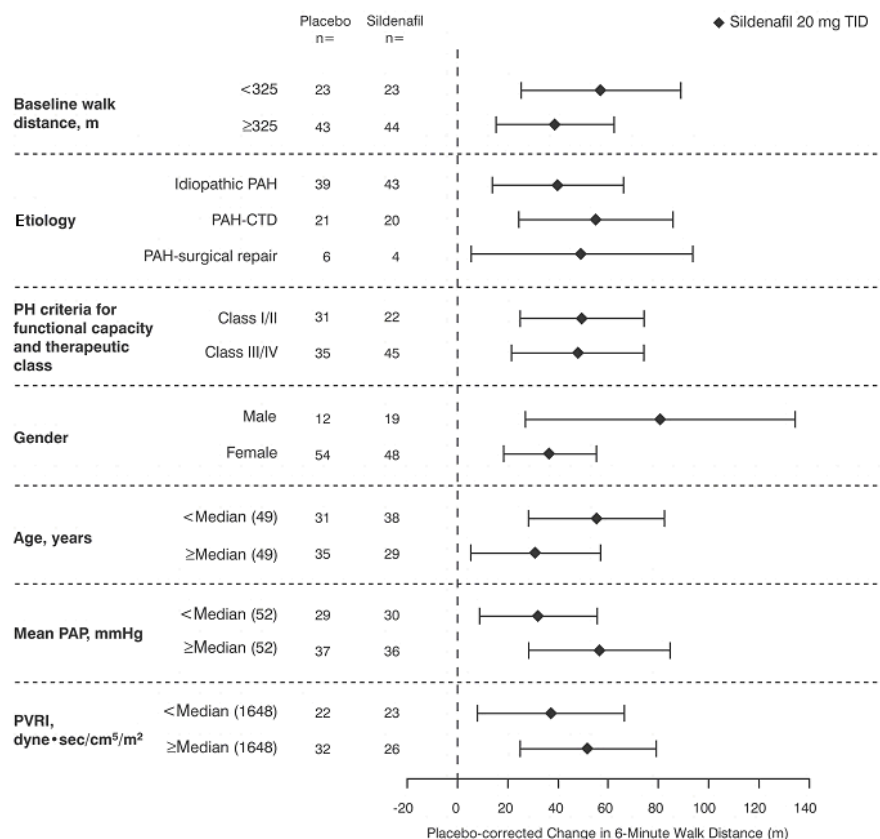


Figure 10 displays subgroup efficacy analyses in Study 1 for the change from baseline in 6-Minute Walk Distance at Week 12 including baseline walk distance, disease etiology, functional class, gender, age, and hemodynamic parameters.

Figure 10. Placebo-Corrected Change From Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) at Week 12 by study subpopulation in Study 1: Mean (95% Confidence Interval)



Key: PAH = pulmonary arterial hypertension; CTD = connective tissue disease; PH = pulmonary hypertension; PAP = pulmonary arterial pressure; PVRI = pulmonary vascular resistance index; TID = three times daily.

Of the 277 treated patients, 259 entered a long-term, uncontrolled extension study. At the end of 1 year, 94% of these patients were still alive. Additionally, walk distance and functional class status appeared to be stable in patients taking REVATIO. Without a control group, these data must be interpreted cautiously.

Study 2 (REVATIO co-administered with epoprostenol)

A randomized, double-blind, placebo controlled study (Study 2) was conducted in 267 patients with PAH who were taking stable doses of intravenous epoprostenol. Patients had to have a mean pulmonary artery pressure (mPAP) greater than or equal to 25 mmHg and a pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) less than or equal to 15 mmHg at rest via right heart catheterization within 21 days before randomization, and a baseline 6-minute walk test distance greater than or equal to 100 meters and less than or equal to 450 meters (mean 349 meters). Patients were randomized to placebo or REVATIO (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day) and all patients continued intravenous epoprostenol therapy.

At baseline patients had PPH (80%) or PAH secondary to CTD (20%); WHO functional class I (1%), II (26%), III (67%), or IV (6%); and the mean age was 48 years, 80% were female, and 79% were Caucasian.

There was a statistically significant greater increase from baseline in 6-minute walk distance at Week 16 (primary endpoint) for the REVATIO group compared with the placebo group. The mean change from baseline at Week 16 (last observation carried forward) was 30 meters for the REVATIO group compared with 4 meters for the placebo group giving an adjusted treatment difference of 26 meters (95% CI: 10.8, 41.2) ($p = 0.0009$).

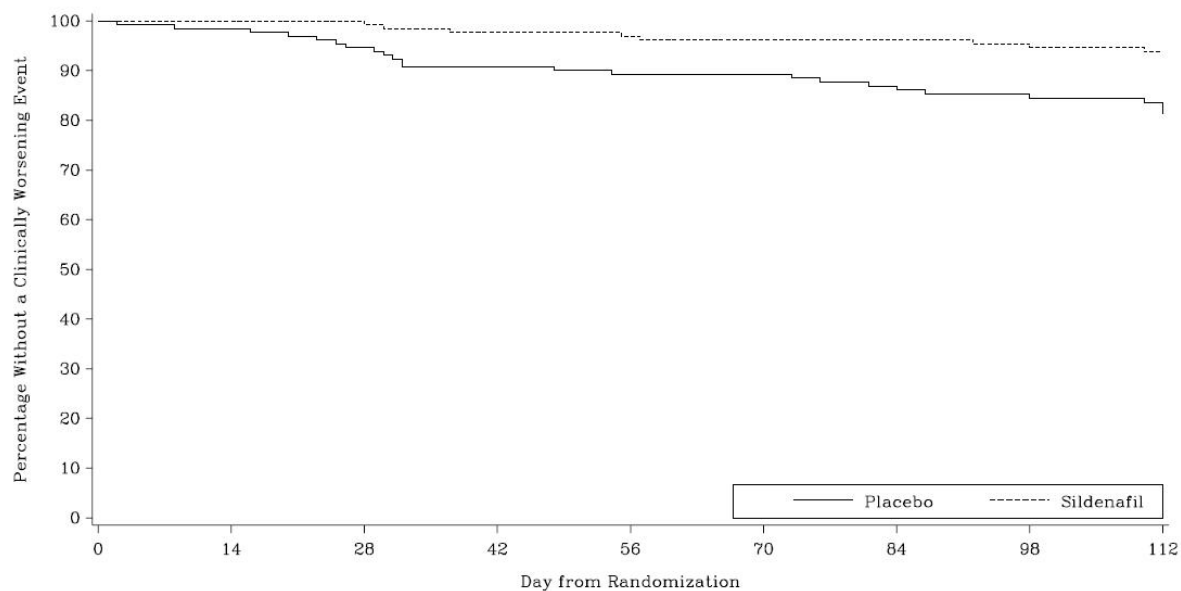
Patients on REVATIO achieved a statistically significant reduction in mPAP compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favor of REVATIO (95% CI: -5.7, -2.1) ($p = 0.00003$).

Time to clinical worsening of PAH was defined as the time from randomization to the first occurrence of a clinical worsening event (death, lung transplantation, initiation of bosentan therapy, or clinical deterioration requiring a change in epoprostenol therapy). Table 4 displays the number of patients with clinical worsening events in Study 2. Kaplan-Meier estimates and a stratified log-rank test demonstrated that placebo-treated patients were 3 times more likely to experience a clinical worsening event than REVATIO-treated patients and that REVATIO-treated patients experienced a significant delay in time to clinical worsening versus placebo-treated patients ($p = 0.0074$). Kaplan-Meier plot of time to clinical worsening is presented in Figure 11.

Table 4. Clinical Worsening Events in Study 2

	Placebo (N = 131)		REVATIO (N = 134)	
Number of subjects with clinical worsening first event	23		8	
	First Event	All Events	First Event	All Events
Death, n	3	4	0	0
Lung Transplantation, n	1	1	0	0
Hospitalization due to PAH, n	9	11	8	8
Clinical deterioration resulting in:				
Change of Epoprostenol Dose, n	9	16	0	2
Initiation of Bosentan, n	1	1	0	0
Proportion Worsened	0.187		0.062	
95% Confidence Interval	(0.12 - 0.26)		(0.02 - 0.10)	

Figure 11. Kaplan-Meier Plot of Time (in Days) to Clinical Worsening of PAH in Study 2



Improvements in WHO functional class for PAH were also demonstrated in subjects on REVATIO compared to placebo. More than twice as many REVATIO-treated patients (36%) as placebo-treated patients (14%) showed an improvement in at least one functional New York Heart Association (NYHA) class for PAH.

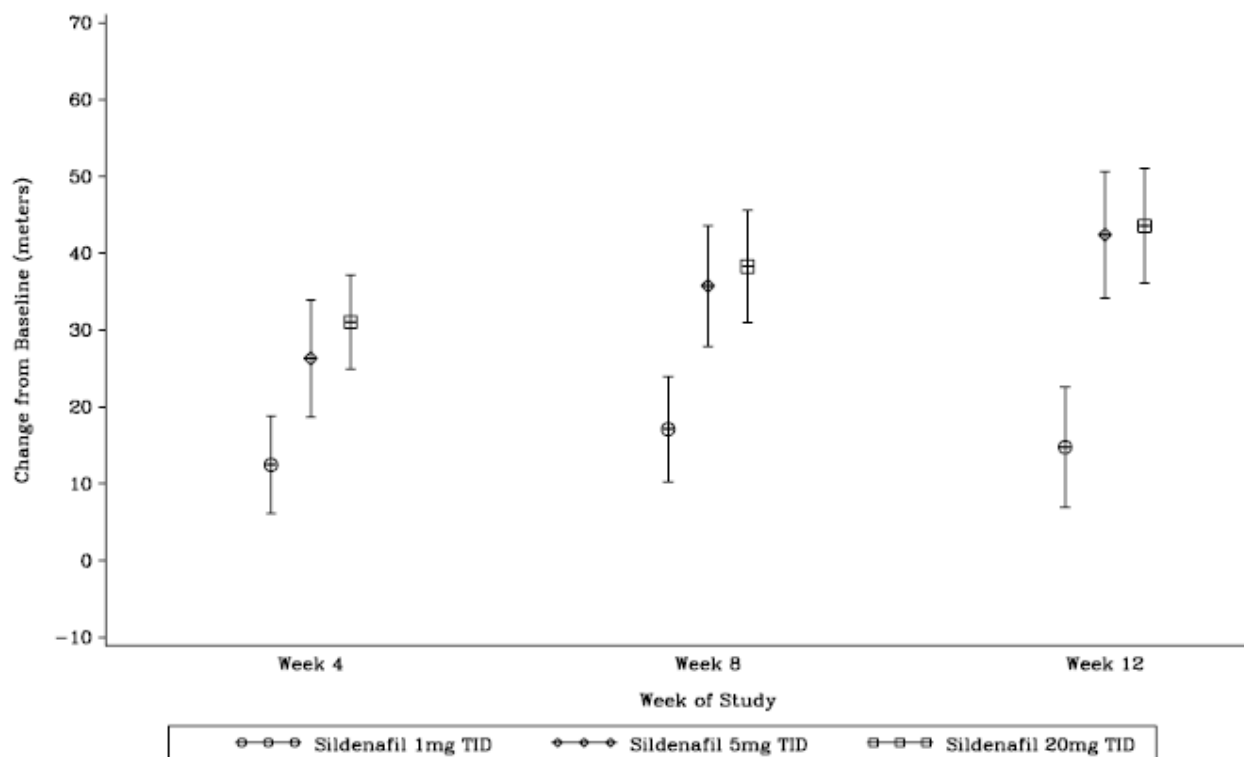
Study 3 (REVATIO monotherapy (1 mg, 5 mg, and 20 mg three times a day))

A randomized, double-blind, parallel dose study (Study 3) was planned in 219 patients with PAH. This study was prematurely terminated with 129 subjects enrolled. Patients were required to have a mPAP greater than or equal to 25 mmHg and a PCWP less than or equal to 15 mmHg at rest via right heart catheterization within 12 weeks before randomization, and a baseline 6-minute walk test distance greater than or equal to 100 meters and less than or equal to 450 meters (mean 345 meters). Patients were randomized to 1 of 3 doses of REVATIO: 1 mg, 5 mg, and 20 mg, three times a day.

At baseline patients had PPH (74%) or secondary PAH (26%); WHO functional class II (57%), III (41%), or IV (2%); the mean age was 44 years; and 67% were female. The majority of subjects were Asian (67%), and 28% were Caucasian.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 (at least 4 hours after the last dose) in the 6-minute walk distance. Similar increases in walk distance (mean increase of 38-41 meters) were observed in the 5 and 20 mg dose groups. These increases were significantly better than those observed in the 1 mg dose group (Figure 12).

Figure 12. Mean Change from Baseline in Six Minute Walk (meters) by Visit to Week 12 – ITT Population Sildenafil Protocol A1481244



The plot represents the mean change from baseline +/- the Standard Error for each treatment at each visit up to week 12.

Study 4 (REVATIO added to bosentan therapy – lack of effect on exercise capacity)

A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 103 patients with PAH who were on bosentan therapy for a minimum of three months. The PAH patients included those with primary PAH, and PAH associated with CTD. Patients were randomized to placebo or sildenafil (20 mg three times a day) in combination with bosentan (62.5-125 mg twice a day). The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 in 6MWD. The results indicate that there is no significant difference in mean change from baseline on 6MWD observed between sildenafil 20 mg plus bosentan and bosentan alone.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

REVATIO tablets are supplied as white, film-coated, round tablets containing sildenafil citrate equivalent to the nominally indicated amount of sildenafil as follows:

REVATIO Tablets			
Package Configuration	Strength	NDC	Engraving on Tablet
Bottle of 90 Tablets	20 mg	0069-4190-68	RVT20

Recommended Storage for REVATIO Tablets: Store at controlled room temperature 20°C - 25°C (68°F - 77°F) ; excursions permitted to 15°C - 30°C (59°F -86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

REVATIO injection is supplied as a clear, colorless, sterile, ready to use solution containing 10 mg sildenafil/12.5 mL presented in a single-use glass vial.

REVATIO Injection		
Package Configuration	Strength	NDC
Vial individually packaged in a carton	10 mg /12.5 mL	0069-0338-01

Recommended Storage for REVATIO Injection: Store at controlled room temperature 20°C - 25°C (68°F - 77°F); excursions permitted to 15°C - 30°C (59°F - 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

REVATIO powder for oral suspension is supplied in amber glass bottles. Each bottle contains white to off-white powders containing 1.57 g of sildenafil citrate (equivalent to 1.12 g sildenafil). Following constitution, the volume of the oral suspension is 112 mL (10 mg sildenafil/mL). A 2 mL oral dosing syringe (with 0.5 mL and 2 mL dose markings) and a press-in bottle adaptor are also provided.

REVATIO Powder for Oral Suspension		
Package Configuration	Strength	NDC
Powder for oral suspension - bottle	10 mg/mL (when reconstituted)	0069-0336-21

Recommended storage for REVATIO for oral suspension: Store below 30°C (86°F) in the original package in order to protect from moisture.

Constituted Oral Suspension

Store below 30°C (86°F) or in refrigerator at 2°C to 8°C (36° F - 46°F). Do not freeze. The shelf-life of the constituted oral suspension is 60 days. Any remaining oral suspension should be discarded 60 days after constitution.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Inform patients of contraindication of REVATIO with regular and/or intermittent use of organic nitrates.
- Inform patients that sildenafil is also marketed as VIAGRA for erectile dysfunction. Advise patients taking REVATIO not to take VIAGRA or other PDE-5 inhibitors.
- Advise patients to seek immediate medical attention for a sudden loss of vision in one or both eyes while taking REVATIO. Such an event may be a sign of NAION.
- Advise patients to seek prompt medical attention in the event of sudden decrease or loss of hearing while taking REVATIO. These events may be accompanied by tinnitus and dizziness.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.pfizer.com



LAB-0313-16.0

PATIENT INFORMATION

REVATIO® (re-VAH-tee-oh)
(sildenafil) tablets

REVATIO® (re-VAH-tee-oh)
(sildenafil)
oral suspension

Read this Patient Information before you start taking REVATIO and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment. If you have any questions about REVATIO, ask your doctor or pharmacist.

What is the most important information I should know about REVATIO?

Never take REVATIO with any nitrate or guanylate cyclase stimulator medicines. Your blood pressure could drop quickly to an unsafe level.

Nitrate medicines include:

- **Medicines that treat chest pain (angina)**
- **Nitroglycerin in any form including tablets, patches, sprays, and ointments**
- **Isosorbide mononitrate or dinitrate**
- **Street drugs called “poppers” (amyl nitrate or nitrite)**

Guanylate cyclase stimulators include:

- **Riociguat (Adempas)**

Ask your doctor or pharmacist if you are not sure if you are taking a nitrate or a guanylate cyclase stimulator medicine.

What is REVATIO?

REVATIO is a prescription medicine used in adults to treat pulmonary arterial hypertension (PAH). With PAH, the blood pressure in your lungs is too high. Your heart has to work hard to pump blood into your lungs.

REVATIO improves the ability to exercise and can slow down worsening changes in your physical condition.

- REVATIO is not for use in children
- Adding REVATIO to another medication used to treat PAH, bosentan (Tracleer®), does not result in improvement in your ability to exercise.

REVATIO contains the same medicine as VIAGRA® (sildenafil), which is used to treat erectile dysfunction (impotence). Do not take REVATIO with VIAGRA or other PDE-5 inhibitors.

Who should not take REVATIO?

Do not take REVATIO if you:

- take nitrate medicines. See **“What is the most important information I should know about REVATIO?”**

- take guanylate cyclase stimulator medicines. See **“What is the most important information I should know about REVATIO?”**
- are allergic to sildenafil or any other ingredient in REVATIO. See **“What are the ingredients in REVATIO?”** at the end of this leaflet.

What should I tell my doctor before taking REVATIO?

Tell your doctor about all of your medical conditions, including if you

- have heart problems such as angina (chest pain), heart failure, irregular heartbeats, or have had a heart attack
- have a disease called pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)
- have high or low blood pressure or blood circulation problems
- have an eye problem called retinitis pigmentosa
- have or had loss of sight in one or both eyes
- have any problem with the shape of your penis or Peyronie’s disease
- have any blood cell problems such sickle cell anemia
- have a stomach ulcer or any bleeding problems
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if REVATIO could harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if REVATIO passes into your breast milk or if it could harm your baby.

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal products. REVATIO and certain other medicines can cause side effects if you take them together. The doses of some of your medicines may need to be adjusted while you take REVATIO.

Especially tell your doctor if you take

- Nitrate medicines. See **“What is the most important information I should know about REVATIO?”**
- Riociguat (Adempas). See **“What is the most important information I should know about REVATIO?”**
- Ritonavir (Norvir®) or other medicines used to treat HIV infection
- Ketoconazole (Nizoral®)
- Itraconazole (Sporanox)
- High blood pressure medicine

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take REVATIO?

- Take REVATIO exactly as your doctor tells you.
- REVATIO may be prescribed to you as
- REVATIO tablets or REVATIO oral suspension
 - Take REVATIO tablet or oral suspension 3 times a day about 4 to 6 hours apart
 - Take REVATIO tablets or oral suspension at the same times every day.
 - REVATIO oral suspension will be mixed for you by your pharmacist. Do not mix REVATIO oral suspension with other medicine or flavoring. Shake well for at least 10 seconds before each dose.
 - If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is close to your next dose, skip the missed dose, and take your next dose at the regular time.
 - Do not take more than one dose of REVATIO at a time.

- Do not change your dose or stop taking REVATIO on your own. Talk to your doctor first.
- **If you take too much REVATIO, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room.**

What are the possible side effects of REVATIO?

- **low blood pressure.** Low blood pressure may cause you to feel faint or dizzy. Lie down if you feel faint or dizzy.
- **more shortness of breath than usual.** Tell your doctor if you get more short of breath after you start REVATIO. More shortness of breath than usual may be due to your underlying medical condition.
- **decreased eyesight or loss of sight in one or both eyes (NAION).** If you notice a sudden decrease or loss of eyesight, talk to your doctor right away.
- **sudden decrease or loss of hearing.** If you notice a sudden decrease or loss of hearing, talk to your doctor right away. It is not possible to determine whether these events are related directly to this class of oral medicines, including REVATIO, or to other diseases or medicines, to other factors, or to a combination of factors.
- **heart attack, stroke, irregular heartbeats, and death.** Most of these happened in men who already had heart problems.
- **erections that last several hours.** If you have an erection that lasts more than 4 hours, get medical help right away. If it is not treated right away, priapism can permanently damage your penis.

The most common side effects with REVATIO include:

Nosebleed, headache, upset stomach, getting red or hot in the face (flushing), trouble sleeping, as well as fever, erection increased, respiratory infection, nausea, vomiting, bronchitis, pharyngitis, runny nose, and pneumonia in children.

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or doesn't go away.

These are not all the possible side effects of REVATIO. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store REVATIO?

- Store REVATIO tablets at controlled room temperature, between 20°C -25°C (68°F to 77°F).
- Store REVATIO constituted oral suspension below 30°C (86°F) or in a refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Do not freeze REVATIO oral suspension.
- Throw away REVATIO oral suspension after 60 days.
- **Keep REVATIO and all medicines away from children.**

General information about REVATIO

Medicines are sometimes prescribed for purposes that are not in the patient leaflet. Do not use REVATIO for a condition for which it was not prescribed. Do not give REVATIO to other people, even if they have the same symptoms you have. It could harm them.

This patient leaflet summarizes the most important information about REVATIO. If you would like more information about REVATIO talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about REVATIO that is written for health professionals. For more information go to www.REVATIO.com or call 1-800-879-3477.

What are the ingredients in REVATIO?

REVATIO tablets

Active ingredients: sildenafil citrate

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, lactose monohydrate, and triacetin

REVATIO for oral suspension

Active ingredients: sildenafil citrate

Inactive ingredients: sorbitol, citric acid anhydrous, sucralose, sodium citrate dihydrate, xanthan gum, titanium dioxide, sodium benzoate, colloidal silicon dioxide anhydrous, and grape flavor

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.pfizer.com

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration



LAB-0335-10.0

April 2015

Instructions for Use

REVATIO® (re-VAH-tee-oh) (sildenafil) oral suspension

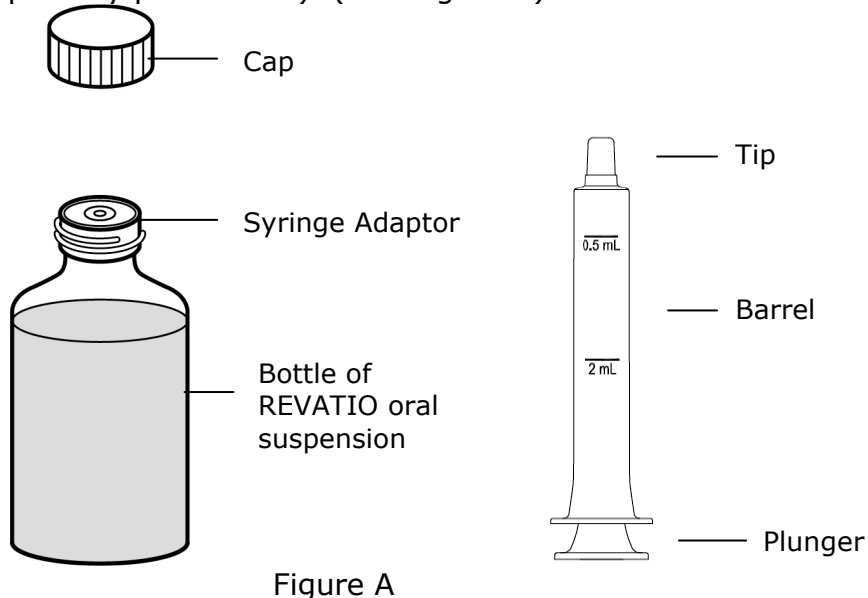
Read this Instructions for Use for REVATIO oral suspension before you start taking and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or your treatment.

Important information:

- Your pharmacist should tell you how to measure REVATIO oral suspension by using the oral syringe provided in the pack.
- REVATIO oral suspension should only be given using the oral syringe supplied with each pack.
- REVATIO for oral suspension should not be mixed with any other medicine or flavoring.

Supplies you will need to take REVATIO oral suspension:

- Bottle of REVATIO oral suspension with syringe adaptor fitted in neck of bottle
- Oral syringe (as supplied by pharmacist). (See Figure A)



1. Shake the bottle of REVATIO oral suspension for 10 seconds before each use. (See Figure B)
2. Remove the cap. Open the bottle by pushing downward on the cap and twisting it in the direction of the arrow (counter-clockwise). (See Figure B)

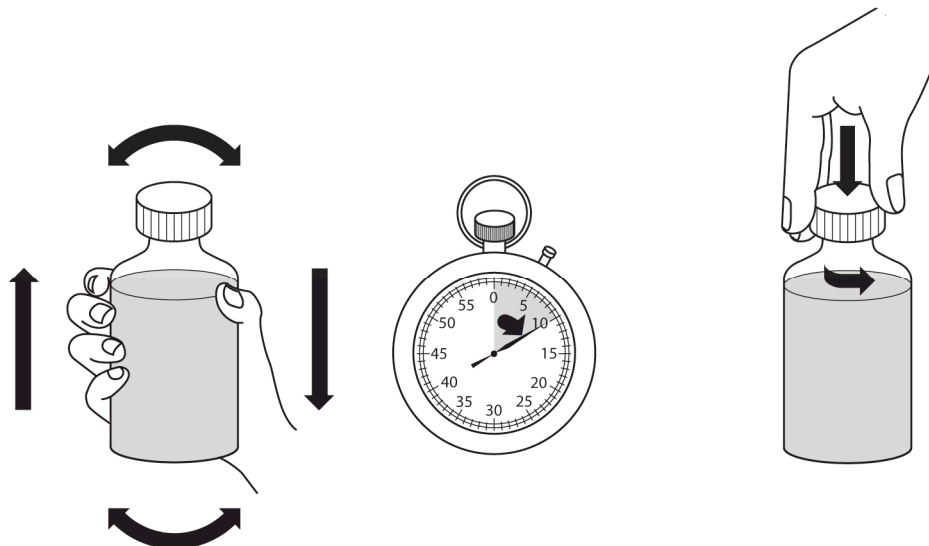


Figure B

3. Insert the tip of the oral syringe into the adaptor while the bottle is upright, on a flat surface. Fully push down (depress) the plunger of the syringe. (See Figure C)

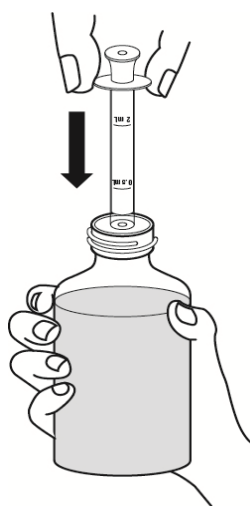


Figure C

4. Turn the bottle upside down while holding the oral syringe in place. Slowly pull back the plunger of the oral syringe until the bottom of the plunger is even with the graduation markings on the syringe for the prescribed dose for you. Take your dose of REVATIO oral suspension exactly as prescribed by your doctor. If air bubbles can be seen, slowly push the oral suspension in the syringe back into the bottle. Repeat steps 3 and 4. (See Figure D)

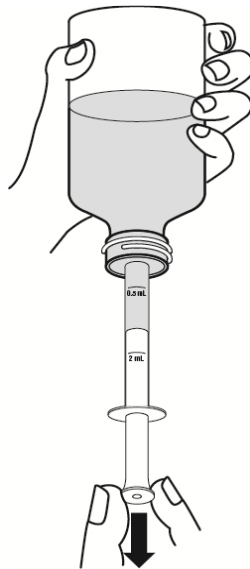


Figure D

5. Turn the bottle back upright with the oral syringe still in place. Remove the oral syringe from the bottle by pulling straight up on the barrel of the oral dosing syringe. (See Figure E)

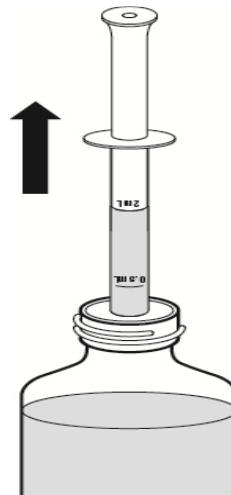


Figure E

6. Put the tip of the oral syringe into your mouth. Point the tip of the oral syringe towards the inside of the cheek. Slowly push down the plunger of the oral syringe. (See Figure F)

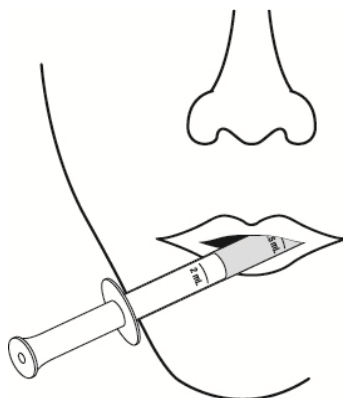


Figure F

7. Replace the cap on the bottle, leaving the bottle adaptor in place. Wash the oral syringe as instructed below.
8. The syringe should be washed after each dose. Pull the plunger out of the barrel and rinse both parts with water. (See Figure G)

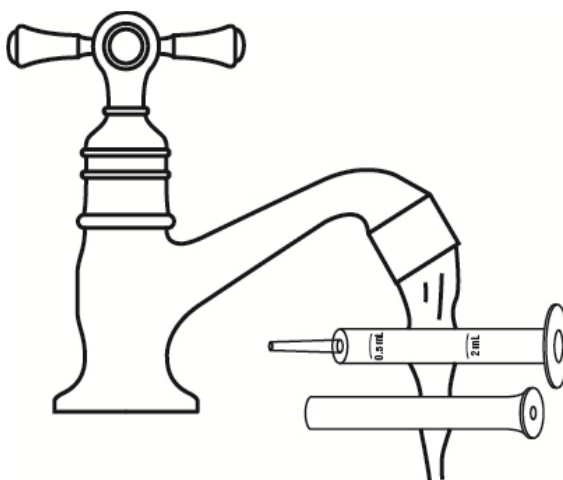


Figure G

9. Dry all parts with a clean paper towel. Push the plunger back into the barrel. Store the syringe with REVATIO oral suspension in a clean safe place.

Administer REVATIO oral suspension using the oral syringe supplied with each pack. Refer to the patient instructions for use for more detailed instructions for use. Discard any unused suspension after the expiration date written on the bottle.

How should I store REVATIO?

- Store REVATIO constituted oral suspension below 30°C (86°F) or in a refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F).
- Do not freeze REVATIO oral suspension
- Throw away (discard) REVATIO oral suspension after 60 days.

- **Keep REVATIO and all medicines away from children.**

This Instruction for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.pfizer.com



LAB-0575-3.0
January 2014

Issued Jan/2014

米国添付文書の効能・効果、用法・用量、剤形および含量、禁忌、警告および使用上の注意、副作用、薬物相互作用、特別な集団への投与、過量投与の項の和訳を以下に示す。

1. 効能・効果

本剤は、運動能力の改善と臨床状態の悪化の遅延を目的として、成人に対する WHO Group I の肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療に適応される。臨床状態の悪化の遅延は、本剤を基礎治療薬エポプロステノールに追加投与した際に証明された〔臨床試験（14 章）参照〕。

有効性評価試験は短期（12～16 週間）で実施され、主にニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類クラス II～III の症状を有する特発性の患者（71%）または結合組織疾患（CTD）を合併する患者（25%）を対象とした。

使用制限：ボセンタン療法へのシルデナフィルの追加は、運動能力に有益な効果をもたらさなかった〔臨床試験（14 章）参照〕。

2. 用法・用量

2.1. レバチオ錠およびシロップ液

本剤の推奨用量は、5 mg または 20 mg を 1 日 3 回投与である。本剤は、4～6 時間の間隔を空けて服用すること。

臨床試験ではこれを超える用量による有効性の増大は認められなかった。20 mg 1 日 3 回を超える用量の投与は推奨されない。

2.2. レバチオ注射剤

レバチオ注射剤は、レバチオ経口製剤を処方されているが一時的に服用できない PAH 患者で治療を継続する目的で投与される。

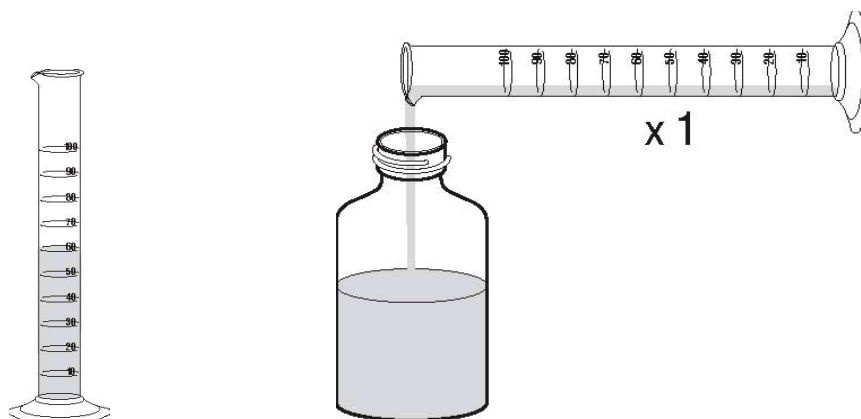
推奨用量は、2.5 mg または 10 mg を 1 日 3 回静脈内ボラス投与である。レバチオ注射剤は体重による用量調節は不要である。

レバチオ注射剤は、10 mg の用量で 20 mg の経口投与と同等のシルデナフィルおよびその N-デスメチル代謝物の薬理作用が得られると考えられる。

2.3. ドライシロップ剤の調製

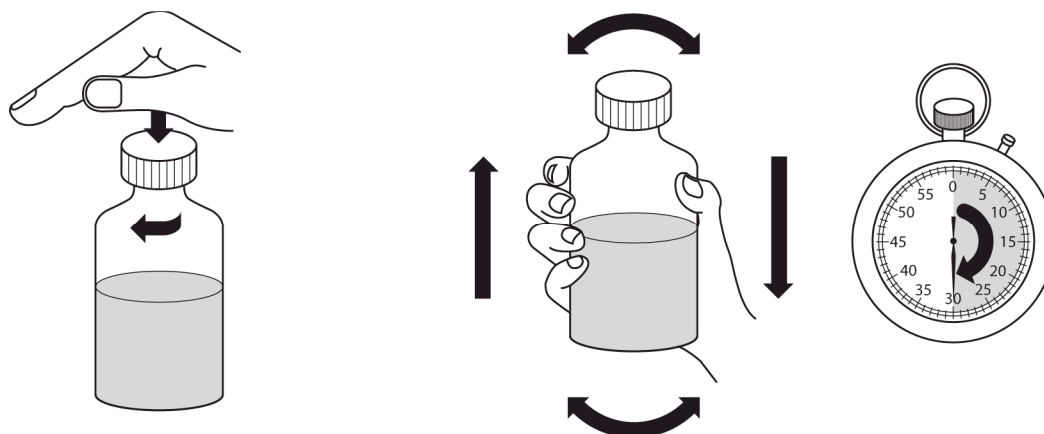
1. 粉末をボトルの壁および底から落とすためにボトルをたたく。
2. ふたをはずす。
3. 水を正確に 60 mL 計り、ボトルに注ぐ（Figure 1）。

Figure 1



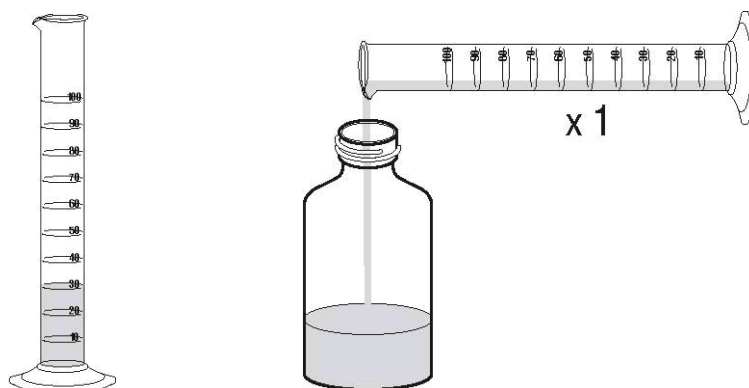
4. ふたを元に戻し、ボトルを 30 秒以上しっかり振る (Figure 2)。

Figure 2



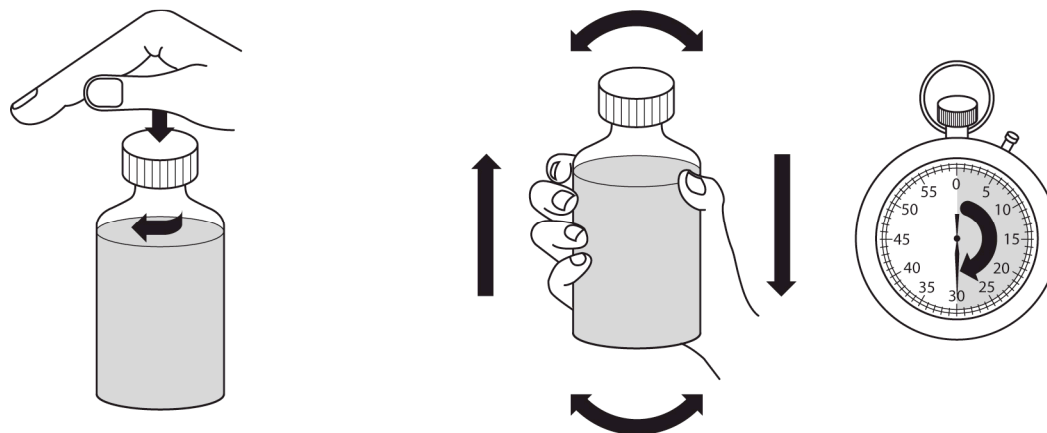
5. ふたをはずす。
6. 水を正確に 30 mL 計り、追加する。処方量にかかわらず、合計で 90 mL の水を注ぐこと (Figure 3)。

Figure 3



7. ふたを元に戻し、ボトルを 30 秒以上しっかり振る (Figure 4)。

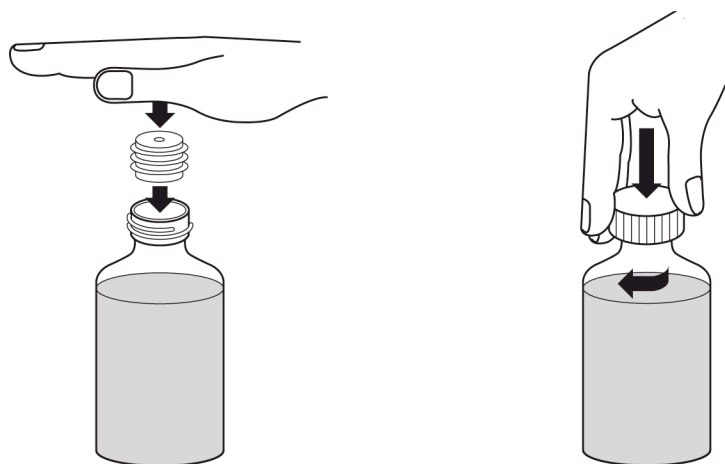
Figure 4



8. ふたをはずす。

9. 下記の Figure 5 に示すように、ボトルアダプターを押しこむ。アダプターはボトルから経口用シリンジで薬を吸引するために提供される。ふたを元に戻す。

Figure 5



10. 調製したシロップ液の使用期限をボトルラベルに記載する（シロップ液の使用期限は調製した日から 60 日とする）。

配合禁忌

他の薬剤または追加の香料と混合しないこと。

3. 剤形および含量

レバチオ錠

シルデナフィルクエン酸塩（シルデナフィルとして 20 mg）を含有する「RVT20」と刻印された円形の白色フィルムコート錠

レバチオ注射剤

シルデナフィル 10 mg/12.5 mL を含有する単回使用バイアル

レバチオドライシロップ剤

調製用のボトル入りシルデナフィルクエン酸塩 1.57 g（シルデナフィルとして 1.12 g）を含有する白色～オフホワイトの粉末。90 mL の水で調製した後の容量は 112 mL となり、シロップ剤はシルデナフィル 10 mg/mL を含有する。2 mL 経口用シリンジ（0.5 mL および 2 mL の目盛表示）および押しこみ式ボトルアダプターも同梱されている。

4. 禁忌

以下に該当する患者に本剤を投与してはならない。

- 低血圧のリスクが増大するため、有機硝酸薬を投与中の患者（定期的または間欠的投与） [警告および使用上の注意参照（5.2 項）]

- グアニル酸シクラーゼ刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者。シルデナフィルを含む PDE5 阻害薬は、リオシグアトの降圧作用を増強させることがある。
- シルデナフィルあるいは錠剤、注射剤またはドライシロップ剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。シルデナフィル投与に伴い、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショックおよびアナフィラキシー様反応を含む過敏症が報告されている。

5. 警告および使用上の注意

5.1. 小児への投与時の死亡

小児 PAH 患者を対象とした長期試験で本剤の投与量の増加に伴う死亡率の上昇が認められた。最初の死亡例は約 1 年後に認められ、死因は PAH 患者に特有のものであった。小児に対する本剤の投与（特に長期投与）は推奨されない〔特別な集団への投与参照（8.4 項）〕。

5.2. 低血圧

本剤は、血管拡張作用があるため、軽度で一過性の血圧低下を引き起こすことがある。本剤を処方する前に、特定の基礎疾患を持つ患者〔降圧剤投与中の患者または安静時低血圧（90/50 mmHg 未満）の患者、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害など〕では本剤の血管拡張作用により、悪影響を受ける可能性があるかどうか慎重に検討すること。本剤と降圧剤を併用投与する際は、血圧をモニタリングすること。

5.3. 肺静脈閉塞性疾患の悪化

肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。PVOD を有する患者に対する本剤の投与に関する臨床データは得られていないため、このような患者に対しては本剤の投与は推奨されない。本剤投与時に肺水腫の徴候が認められる場合、関連する PVOD の可能性を考慮すること。

5.4. 鼻出血

本剤を投与した CTD に続発した PAH 患者における鼻出血の発現頻度は 13%であった。この傾向は特発性 PAH 患者では認められなかった（レバチオ群 3%、プラセボ群 2%）。鼻出血の発現頻度は、本剤と経口ビタミン K 拮抗薬併用群の方が高かった（9%、経口ビタミン K 拮抗薬非併用群では 2%）。

出血性疾患または活動性消化性潰瘍を有する患者における本剤の安全性は不明である。

5.5. 視力喪失

勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルを含むホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬の投与と時間的に関連して、市販後調査では、永久的な視力喪失を含む視力低下の原因となる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の構造上または血管危険因子〔陥凹乳頭比低値（密集した視神経乳頭「crowded disk」）、年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙など〕を有していた。公表文献によると、NAION の発現頻度は一般集団の 50 歳以上の男性 100,000 人あたり 2.5～11.8 人/年である。ある観察研究では、標準的な勃起不全治療薬である最近の PDE5 阻害薬（クラス全体）の一時的な投与と NAION の急性発症との関連性が評価された。その結果、PDE5 阻害薬の投与から半減期

の5倍の期間内は、NAIONのリスクが約2倍になることが示唆されている。これらの事象がPDE5阻害薬の投与、本来患者が有していた血管危険因子または構造上欠陥、これらの因子の組み合わせまたはその他の因子と直接関連するかどうか判定することはできない。本剤を含むPDE5阻害薬の投与中に片眼または両眼に急激な視力低下が認められた場合、速やかに医療機関を受診するよう患者に指導すること。また、医師は、既に片眼にNAIONが発現している患者では、PDE5阻害薬などの血管拡張薬により悪影響を受ける可能性を含め、NAIONのリスクが増大する旨を患者に説明すること。

網膜色素変性症患者（網膜ホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている）を対象とした本剤の安全性または有効性に関する比較対照試験のデータは得られていない。このような患者に本剤を処方する際は注意すること。

5.6. 聴力低下

本剤を含むPDE5阻害薬の投与と時間的に関連して、急激な聴力低下または突発性難聴（耳鳴や浮動性めまいを伴うこともある）が報告されている。一部の症例では、一因と考えられる症状や他の因子が報告されたが、多くの症例では医学的な追加情報が限られていた。よって、報告されたこれらの事象が本剤の投与、本来患者が有していた難聴危険因子、これらの因子の組み合わせまたはその他の因子と直接関連するかどうか判定することはできない。

本剤を含むPDE5阻害薬の投与中に急激な聴力低下または突発性難聴が認められた場合、速やかに医療機関を受診するよう患者に指導すること。

5.7. 他のPDE5阻害薬との併用

シルデナフィルはバイアグラ®としても市販されている。本剤とバイアグラまたは他のPDE5阻害薬との併用投与に関する安全性および有効性については検討されていない。本剤を投与中の患者には、バイアグラまたは他のPDE5阻害薬と併用しないよう指導すること。

5.8. 持続勃起症

陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie病など）のある患者または持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病など）のある患者に対しては本剤を慎重に投与すること。勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、患者は直ちに医師の診断を受けること。持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷または勃起機能を永続的に損なうことがある。

5.9. 鎌状赤血球貧血に続発した肺高血圧症患者における血管閉塞

早期に中止された鎌状赤血球貧血に続発した肺高血圧症患者を対象とした小規模試験では、プラセボ群に無作為割り付けされた患者より、本剤を投与された患者で入院を要する血管閉塞が多く報告された。鎌状赤血球貧血に続発したPAH患者における本剤の有効性および安全性は確立されていない。

6. 副作用

本添付文書では以下の重篤な有害事象について考察している。

- 小児への投与時の死亡 [警告および使用上の注意 (5.1 項) および特別な集団への投与 (8.4 項)]
- 低血圧 [警告および使用上の注意 (5.2 項)]
- 視力喪失 [警告および使用上の注意 (5.5 項)]
- 聴力低下 [警告および使用上の注意 (5.6 項)]
- 持続勃起症 [警告および使用上の注意 (5.8 項)]
- 血管閉塞 [警告および使用上の注意 (5.9 項)]

6.1. 臨床試験データ

臨床試験は、多種多様な条件下で実施されるため、本剤の臨床試験での副作用発現頻度と他剤の臨床試験における発現頻度とを直接比較できない。また、臨床試験での副作用発現頻度は、実際の診療において認められる発現頻度を反映しない可能性がある。

成人における本剤の安全性データは、12 週間のプラセボ対照試験（試験 1）および非盲検継続投与試験で本剤を投与した WHO Group I の PAH 患者 277 例から収集した [臨床試験 (14 章) 参照]。

本剤 20 mg を 1 日 3 回投与した患者における全体の中止率は 3% であり、プラセボ群と同程度であった。

試験 1 では、本剤 20 mg を 1 日 3 回投与した患者の 3% 以上で報告されプラセボ群よりも多く認められた副作用を Table 1 に示す。副作用は概して一過性で、軽度から中等度であった。

Table 1 レバチオ群での発現頻度がプラセボ群より高い（3%以上）PAH 患者に認められた主な副作用（%）：試験 1

	プラセボ群 (%) (n = 70)	レバチオ 20 mg 1 日 3 回投与群 (%) (n = 69)	プラセボとの差 (%)
鼻出血	1	9	8
頭痛	39	46	7
消化不良	7	13	6
潮紅	4	10	6
不眠症	1	7	6
紅斑	1	6	5
呼吸困難	3	7	4
鼻炎	0	4	4
下痢	6	9	3
筋肉痛	4	7	3
発熱	3	6	3
胃炎	0	3	3
副鼻腔炎	0	3	3
錯感覚	0	3	3

推奨用量である 20 mg 1 日 3 回を超える投与量では、一部の副作用（潮紅，下痢，筋肉痛および視覚障害を含む）の発現頻度が高かった。視覚障害は軽度かつ一過性であり，主に色視症であったが，光感受性亢進または霧視も認められた。

網膜出血の発現頻度は，本剤 20 mg 1 日 3 回投与群では 1.4%であったのに対し，プラセボ群では 0%であった。また，検討した本剤のすべての用量群全体では 1.9%であったのに対し，プラセボ群では 0%であった。眼出血の発現頻度は，本剤 20 mg 1 日 3 回投与群および検討したすべての用量群全体で 1.4%であったのに対し，プラセボ群では 1.4%であった。このような副作用が発現した患者は，抗凝固療法を併用しているなどの出血の危険因子を保有していた。

PAH 患者を対象として本剤（推奨用量である 20 mg 1 日 3 回投与で開始し，40 mg 1 日 3 回投与，さらに 80 mg 1 日 3 回投与に増量）をエポプロステノール静脈内投与と併用したプラセボ対照固定用量漸増試験（試験 2）において，エポプロステノール群より本剤とエポプロステノール併用群で多く認められた副作用（6%以上の差）を Table 2 に示す〔臨床試験参照（14 章）〕。

Table 2 レバチオ + エポプロステノール群での発現頻度がエポプロステノール群より高い（6%以上）PAH 患者に認められた副作用（%）：試験 2

	レバチオ + エポプロステ ノール群 (n = 134)	エポプロステノール群 (n = 131)	(レバチオ + エポプロス テノール群) - エポプロス テノール群
頭痛	57	34	23
浮腫 [^]	25	13	14
消化不良	16	2	14
四肢痛	17	6	11
下痢	25	18	7
悪心	25	18	7
鼻閉	9	2	7

[^]末梢性浮腫を含む。

レバチオ注射剤

PAH 患者 66 例を対象として本剤の血漿中濃度が 10～500 ng/mL となる用量（推奨用量投与時の曝露量の 8 倍まで）で，レバチオ注射剤のプラセボ対照試験を実施した。レバチオ注射剤で認められた有害事象は，経口錠剤で認められた有害事象と類似していた。

6.2. 市販後の使用経験

シルデナフィル（PAH および勃起不全の両適応で承認取得）の承認後，以下の副作用が報告されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されたものであるため，必ずしもその発現頻度を推定し，薬物曝露との因果関係を確立できるわけではない。

心血管事象

勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において，心筋梗塞，心突然死，心室性不整脈，脳出血，一過性脳虚血発作，高血圧，肺出血，くも膜下出血，脳内出血などの重篤な心血管系，脳血管系および血管障害がシルデナフィル投与と時間的に関連して報告さ

れている。これらの多くが心血管系の危険因子を有している患者であった。多くの事象が、性行為中または性行為直後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与直後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの事象について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの因子の組み合わせまたは他の因子に直接関連するかどうかを判定することはできない。

神経系

痙攣発作、痙攣発作の再発

7. 薬物相互作用

硝酸薬

本剤は硝酸薬と併用投与しないこと [禁忌参照 (4章)]。

リトナビルおよび他の強い CYP3A 阻害薬

本剤はリトナビルおよび他の強い CYP3A 阻害薬と併用投与しないこと [臨床薬理参照 (12.3 項)]。

他の降圧薬

α遮断薬：薬物相互作用試験において、ドキサゾシン投与で症状が安定している良性前立腺肥大症患者に対し、シルデナフィル (25, 50 または 100 mg) およびα遮断薬であるドキサゾシン (4 mg または 8 mg) を同時に投与した。この試験対象集団では、臥位の収縮期血圧および拡張期血圧がそれぞれ平均 7/7, 9/5 および 8/4 mmHg 低下した。立位の血圧はそれぞれ平均 6/6, 11/4 および 4/5 mmHg 低下した。症候性の体位性低血圧が発現した患者の報告はまれであった。これらの報告には浮動性めまいや頭部ふらふら感が含まれたが、失神の報告はなかった。

アムロジピン：高血圧患者にシルデナフィル 100 mg とアムロジピン 5 mg または 10 mg を併用経口投与したところ、臥位の収縮期血圧および拡張期血圧が平均 8 mmHg および 7 mmHg 低下した。

本剤を降圧薬と併用投与する際は、血圧をモニタリングすること [警告および使用上の注意参照 (5.2 項)]。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊娠

胎児危険度分類 B

妊婦を対象としたシルデナフィルの適切な対照を置いた試験は実施していない。器官形成期の妊娠ラットまたはウサギにシルデナフィル 200 mg/kg/日 [mg/m² 換算で臨床推奨用量 (RHD) である 20 mg 1 日 3 回投与のそれぞれ 32 倍および 68 倍] を投与したところ、催奇形性、胚毒性または胎児毒性を示す所見は認められなかった。ラットを用いた出生前および出生後発生試験における無毒性量は 30 mg/kg/日 (mg/m² 換算で RHD の 5 倍に相当) であった。

8.2. 分娩

本剤の分娩中の安全性および有効性は検討されていない。

8.3. 授乳婦

シルデナフィルまたはその代謝物が母乳中へ移行するかどうかは不明である。多くの薬剤が母乳中へ移行するため、本剤を授乳婦へ投与する際は注意が必要である。

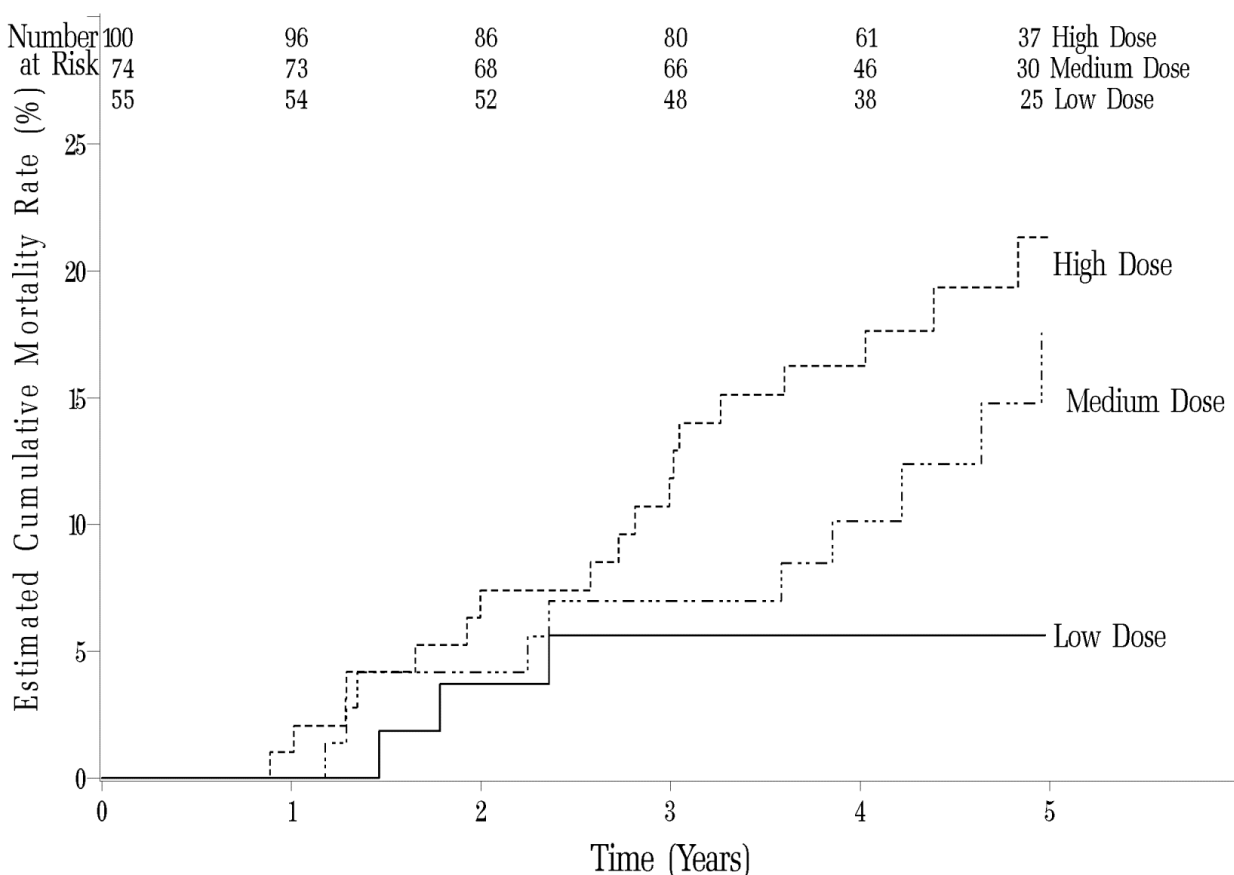
8.4. 小児

無作為化，二重盲検，多施設共同，プラセボ対照，並行群間，用量設定試験において，年齢 1～17 歳，体重 8 kg 以上の PAH 患者 234 例を体重に基づいて本剤の 3 つの用量群またはプラセボ群の 16 週間投与に無作為に割り付けた。ベースライン時にほとんどの患者で軽度から中等度の症状が認められた [WHO 機能分類クラス I (32%)，II (51%)，III (15%)，IV (0.4%)]。患者の 3 分の 1 が原発性 PAH，3 分の 2 が続発性 PAH (左右シャント 37%，外科的修復 30%) であった。女兒の割合は 62%であった。実薬またはプラセボを 1 日 3 回投与した。

本試験の主要目的は，発達上心肺運動負荷試験の実施が可能な小児患者 115 例で評価した運動能力に及ぼす本剤の影響を評価することであった。本剤の投与により小児患者の運動能力に統計的に有意な改善は認められなかった。16 週間の比較対照試験で死亡例は認められなかった。

16 週間の比較対照試験を完了した後，最初に本剤に無作為割り付けされた患者は本剤の投与を継続し，最初にプラセボに無作為割り付けされた患者は本剤の低用量，中用量または高用量群に無作為割り付けされた。すべての患者が比較対照試験を完了した後，継続試験での盲検を解除し，臨床的に必要な用量に調節した。シルデナフィルを投与した患者の追跡期間は 4.6 年（中央値）であった（範囲 2 日～8.6 年）。最初に割り付けられた用量別の長期試験中の死亡率を [Figure 6](#) に示す。

Figure 6 レバチオの用量別の死亡率に関する Kaplan-Meier プロット



試験中 42 例の死亡が報告され、そのうち 37 例は、本剤の投与量の増加に伴い死亡率が上昇するという所見が認められ、より低い用量への減量することが決定される前に報告された。37 例の死亡を含めた生存率解析では、低用量と比較した高用量のハザード比は 3.9 であった ($p = 0.007$)。死因は PAH 患者に特有のものであった。小児に対する本剤の投与（特に長期投与）は推奨されない。

8.5. 高齢者

本剤の臨床試験では、65 歳以上の十分な被験者数が集積できなかったため、若年被験者との反応の差を明らかにすることはできなかった。報告されたその他の臨床経験において、高齢患者と若年患者間で反応の差は認められなかった。概して、高齢患者に対する用量選択は、肝機能、腎機能および心臓機能が低下し、合併症や他の薬物療法を受けている患者が多いことを考慮し、慎重に行うべきである [臨床薬理参照 (12.3 項)]。

8.6. 肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の肝機能障害を有する患者については検討していない [臨床薬理参照 (12.3 項)]。

8.7. 腎機能障害

用量調節は不要である（重度の腎機能障害 $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ を有する患者を含む）〔臨床薬理参照（12.3 項）〕。

10. 過量投与

健康被験者に 800 mg まで単回投与した試験において、認められた有害事象は低用量投与時と類似していたが、発現頻度および重症度は上昇した。

過量投与が発生した場合、必要に応じて標準的な対症療法を実施すること。シルデナフィルは血漿タンパク結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revatio 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 20 mg of sildenafil (as citrate).

Excipient(s) with known effect

Each tablet also contains 0.7 mg of lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White, round, biconvex film-coated tablets marked “PFIZER” on one side and “RVT 20” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

Treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.

Paediatric population

Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In case of clinical deterioration in spite of Revatio treatment, alternative therapies should be considered.

Posology

Adults

The recommended dose is 20 mg three times a day (TID). Physicians should advise patients who forget to take Revatio to take a dose as soon as possible and then continue with the normal dose. Patients should not take a double dose to compensate for the missed dose.

Paediatric population (1 year to 17 years)

For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.4 and 5.1). The 20 mg tablet should not be used in cases where 10 mg TID should be administered in younger patients. Other pharmaceutical forms are available for administration to patients ≤ 20 kg and other younger patients who are not able to swallow tablets.

Patients using other medicinal products

In general, any dose adjustment should be administered only after a careful benefit-risk assessment. A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered when sildenafil is co-administered to patients already receiving CYP3A4 inhibitors like erythromycin or saquinavir. A downward dose adjustment to 20 mg once daily is recommended in case of co-administration with more potent CYP3A4 inhibitors clarithromycin, telithromycin and nefazodone. For the use of sildenafil with the most potent CYP3A4 inhibitors, see section 4.3. Dose adjustments for sildenafil may be required when co-administered with CYP3A4 inducers (see section 4.5).

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

Dose adjustments are not required in elderly patients. Clinical efficacy as measured by 6-minute walk distance could be less in elderly patients.

Renal impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with renal impairment, including severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Hepatic impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Revatio is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 4.3).

Paediatric population

The safety and efficacy of Revatio in children below 1 year of age has not been established. No data are available.

Discontinuation of treatment

Limited data suggests that the abrupt discontinuation of Revatio is not associated with rebound worsening of pulmonary arterial hypertension. However to avoid the possible occurrence of sudden clinical deterioration during withdrawal, a gradual dose reduction should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

Method of administration

Revatio is for oral use only. Tablets should be taken approximately 6 to 8 hours apart with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with nitric oxide donors (such as amyl nitrite) or nitrates in any form due to the hypotensive effects of nitrates (see section 5.1).

The co-administration of PDE5 inhibitors, including sildenafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension (see section 4.5).

Combination with the most potent of the CYP3A4 inhibitors (eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (see section 4.5).

Patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).

The safety of sildenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated:

Severe hepatic impairment,

Recent history of stroke or myocardial infarction,

Severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) at initiation.

4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of Revatio has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension (functional class IV). If the clinical situation deteriorates, therapies that are recommended at the severe stage of the disease (eg, epoprostenol) should be considered (see section 4.2). The benefit-risk balance of sildenafil has not been established in patients assessed to be at WHO functional class I pulmonary arterial hypertension.

Studies with sildenafil have been performed in forms of pulmonary arterial hypertension related to primary (idiopathic), connective tissue disease associated or congenital heart disease associated forms of PAH (see section 5.1). The use of sildenafil in other forms of PAH is not recommended.

In the long term paediatric extension study, an increase in deaths was observed in patients administered doses higher than the recommended dose. Therefore, doses higher than the recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.2 and 5.1).

Retinitis pigmentosa

The safety of sildenafil has not been studied in patients with known hereditary degenerative retinal disorders such as *retinitis pigmentosa* (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases) and therefore its use is not recommended.

Vasodilatory action

When prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by sildenafil's mild to moderate vasodilatory effects, for example patients with hypotension, patients with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction (see section 4.4).

Cardiovascular risk factors

In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.

Priapism

Sildenafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

Prolonged erections and priapism have been reported with sildenafil in post-marketing experience. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical

assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result (see section 4.8).

Vaso-occlusive crises in patients with sickle cell anaemia

Sildenafil should not be used in patients with pulmonary hypertension secondary to sickle cell anaemia. In a clinical study events of vaso-occlusive crises requiring hospitalisation were reported more commonly by patients receiving Revatio than those receiving placebo leading to the premature termination of this study.

Visual events

Cases of visual defects have been reported spontaneously in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors. Cases of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, a rare condition, have been reported spontaneously and in an observational study in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors (see section 4.8). In the event of any sudden visual defect, the treatment should be stopped immediately and alternative treatment should be considered (see section 4.3).

Alpha-blockers

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.5). In order to minimise the potential for developing postural hypotension, patients should be haemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

Bleeding disorders

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside *in vitro*. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

Vitamin K antagonists

In pulmonary arterial hypertension patients, there may be a potential for increased risk of bleeding when sildenafil is initiated in patients already using a Vitamin K antagonist, particularly in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease.

Veno-occlusive disease

No data are available with sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary veno-occlusive disease. However, cases of life threatening pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclin) when used in those patients. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when sildenafil is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered.

Galactose intolerance

Lactose monohydrate is present in the tablet film coat. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Use of sildenafil with bosentan

The efficacy of sildenafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.5 and 5.1).

Concomitant use with other PDE5 inhibitors

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitor products, including Viagra, has not been studied in PAH patients and such concomitant use is not recommended (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on sildenafil

In vitro studies

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance. For dose recommendations, see sections 4.2 and 4.3.

In vivo studies

Co-administration of oral sildenafil and intravenous epoprostenol has been evaluated (see sections 4.8 and 5.1).

The efficacy and safety of sildenafil co-administered with other treatments for pulmonary arterial hypertension (eg, ambrisentan, iloprost) has not been studied in controlled clinical trials. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitors has not been studied in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.4).

Population pharmacokinetic analysis of pulmonary arterial hypertension clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary arterial hypertension. The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43 % and 66 % higher, respectively, compared to patients not receiving these classes of medicines. Sildenafil exposure was 5-fold higher at a dose of 80 mg three times a day compared to the exposure at a dose of 20 mg three times a day. This concentration range covers the increase in sildenafil exposure observed in specifically designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except with the most potent of the CYP3A4 inhibitors eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

CYP3A4 inducers seemed to have a substantial impact on the pharmacokinetics of sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients, which was confirmed in the in-vivo interaction study with CYP3A4 inducer bosentan.

Co-administration of bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of CYP2C19) 125 mg twice daily with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63 % decrease of sildenafil AUC. A population pharmacokinetic analysis of sildenafil data from adult PAH patients in clinical trials including a 12 week study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20 mg three times a day when added to a stable dose of bosentan (62.5 mg – 125 mg twice a day) indicated a decrease in sildenafil exposure with bosentan co-administration, similar to that observed in healthy volunteers (see sections 4.4 and 5.1).

Efficacy of sildenafil should be closely monitored in patients using concomitant potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort and rifampicine.

Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300 % (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1,000 % (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/ml, compared to approximately 5 ng/ml when sildenafil was administered alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).

Co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg three times a day) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140 % increase in sildenafil C_{max} and a 210 % increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics. For dose recommendations, see section 4.2.

When a single 100 mg dose of sildenafil was administered with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily for 5 days), there was a 182 % increase in sildenafil systemic exposure (AUC). For dose recommendations, see section 4.2. In healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, C_{max} , T_{max} , elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its principal circulating metabolite. No dose adjustment is required. Cimetidine (800 mg), a cytochrome P450 inhibitor and a non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56 % increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers. No dose adjustment is required.

The most potent of the CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have effects similar to ritonavir (see section 4.3). CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors like saquinavir or erythromycin, a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using CYP3A4 inhibitors (see section 4.2).

The population pharmacokinetic analysis in pulmonary arterial hypertension patients suggested that co-administration of beta-blockers in combination with CYP3A4 substrates might result in an additional increase in sildenafil exposure compared with administration of CYP3A4 substrates alone.

Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of sildenafil. No dose adjustment is required but the concomitant use of sildenafil and grapefruit juice is not recommended.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Co-administration of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the pharmacokinetics of sildenafil.

Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil (see section 4.3).

Effects of sildenafil on other medicinal products

In vitro studies

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

There are no data on the interaction of sildenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies

No significant interactions were shown when sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolised by CYP2C9.

Sildenafil had no significant effect on atorvastatin exposure (AUC increased 11 %), suggesting that sildenafil does not have a clinically relevant effect on CYP3A4.

No interactions were observed between sildenafil (100 mg single dose) and acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetyl salicylic acid (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 80 mg/dl.

In a study of healthy volunteers sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 50 % increase in bosentan AUC (125 mg twice daily). A population pharmacokinetic analysis of data from a study of adult PAH patients on background bosentan therapy (62.5 mg - 125 mg twice a day) indicated an increase (20% (95% CI: 9.8 - 30.8)) of bosentan AUC with co-administration of steady-state sildenafil (20 mg three times a day) of a smaller magnitude than seen in healthy volunteers when co-administered with 80 mg sildenafil three times a day (see sections 4.4 and 5.1).

In a specific interaction study, where sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 8 mmHg. The corresponding additional reduction in supine diastolic blood pressure was 7 mmHg. These additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively were observed. When sildenafil and doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and lightheadedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.4).

Sildenafil (100 mg single dose) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor saquinavir, which is a CYP3A4 substrate/inhibitor.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see section 5.1), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors or nitrates in any form is therefore contraindicated (see section 4.3).

Riociguat: Preclinical studies showed additive systemic blood pressure lowering effect when PDE5 inhibitors were combined with riociguat. In clinical studies, riociguat has been shown to augment the hypotensive effects of PDE5 inhibitors. There was no evidence of favourable clinical effect of the combination in the population studied. Concomitant use of riociguat with PDE5 inhibitors, including sildenafil, is contraindicated (see section 4.3).

Sildenafil had no clinically significant impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential and contraception in males and females

Due to lack of data on effects of Revatio in pregnant women, Revatio is not recommended for women of childbearing potential unless also using appropriate contraceptive measures.

Pregnancy

There are no data from the use of sildenafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and embryonal/foetal development. Studies in animals have shown toxicity with respect to postnatal development (see section 5.3).

Due to lack of data, Revatio should not be used in pregnant women unless strictly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether sildenafil enters the breast milk. Revatio should not be administered to breast-feeding mothers.

Fertility

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Revatio has moderate influence on the ability to drive and use machines.

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by Revatio, before driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the pivotal placebo-controlled study of Revatio in pulmonary arterial hypertension, a total of 207 patients were randomized to and treated with 20 mg, 40 mg, or 80 mg TID doses of Revatio and 70 patients were randomized to placebo. The duration of treatment was 12 weeks. The overall frequency of discontinuation in sildenafil treated patients at doses of 20 mg, 40 mg and 80 mg TID was 2.9 %, 3.0 % and 8.5 % respectively, compared to 2.9 % with placebo. Of the 277 subjects treated in the pivotal study, 259 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg three times a day (4 times the recommended dose of 20 mg three times a day) were administered and after 3 years 87 % of 183 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In a placebo-controlled study of Revatio as an adjunct to intravenous epoprostenol in pulmonary arterial hypertension, a total of 134 patients were treated with Revatio (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day, as tolerated) and epoprostenol, and 131 patients were treated with placebo and epoprostenol. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuations in sildenafil/epoprostenol treated patients due to adverse events was 5.2 % compared to 10.7 % in the placebo/epoprostenol treated patients. Newly reported adverse reactions, which occurred more frequently in the sildenafil/ epoprostenol group, were ocular hyperaemia, vision blurred, nasal congestion, night sweats, back pain and dry mouth. The known adverse reactions headache, flushing, pain in extremity and oedema were noted in a higher frequency in sildenafil/epoprostenol treated patients compared to placebo/epoprostenol treated patients. Of the subjects who completed the initial study, 242 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg TID were administered and after 3 years 68 % of 133 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In the two placebo-controlled studies adverse events were generally mild to moderate in severity. The most commonly reported adverse reactions that occurred (greater or equal to 10 %) on Revatio compared to placebo were headache, flushing, dyspepsia, diarrhoea and pain in extremity.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions which occurred in > 1 % of Revatio-treated patients and were more frequent (> 1 % difference) on Revatio in the pivotal study or in the Revatio combined data set of both the placebo-controlled studies in pulmonary arterial hypertension, at doses of 20, 40 or 80 mg TID are

listed in the table below by class and frequency grouping (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Reports from post-marketing experience are included in italics.

MedDRA system organ class (V.14.0)	Adverse reaction
Infections and infestations	
Common	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Blood and lymphatic system disorders	
Common	anaemia
Metabolism and nutrition disorders	
Common	fluid retention
Psychiatric disorders	
Common	insomnia, anxiety
Nervous system disorders	
Very common	headache
Common	migraine, tremor, paraesthesia, burning sensation, hypoaesthesia
Eye disorders	
Common	retinal haemorrhage, visual impairment, vision blurred, photophobia, chromatopsia, cyanopsia, eye irritation, ocular hyperaemia
Uncommon	visual acuity reduced, diplopia, abnormal sensation in eye
Not known	<i>Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinal vascular occlusion*, Visual field defect*</i>
Ear and labyrinth disorders	
Common	vertigo
Not known	<i>sudden hearing loss</i>
Vascular disorders	
Very common	flushing
Not Known	<i>hypotension</i>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	epistaxis, cough, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, dyspepsia
Common	gastritis, gastrooesophageal reflux disease, haemorrhoids, abdominal distension, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	alopecia, erythema, night sweats
Not known	<i>rash</i>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	pain in extremity
Common	myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	
Uncommon	haematuria
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	penile haemorrhage, haemospermia, gynaecomastia

Not known	<i>priapism, erection increased</i>
General disorders and administration site conditions	
Common	pyrexia

*These adverse events/reactions have been reported in patients taking sildenafil for the treatment of male erectile dysfunction (MED).

Paediatric population

In the placebo-controlled study of Revatio in patients 1 to 17 years of age with pulmonary arterial hypertension, a total of 174 patients were treated three times a day with either low (10 mg in patients > 20 kg; no patients ≤ 20 kg received the low dose), medium (10 mg in patients ≥ 8-20 kg; 20 mg in patients ≥ 20-45 kg; 40 mg in patients > 45 kg) or high dose (20 mg in patients ≥ 8-20 kg; 40 mg in patients ≥ 20-45 kg; 80 mg in patients > 45 kg) regimens of Revatio and 60 were treated with placebo.

The adverse reactions profile seen in this paediatric study was generally consistent with that in adults (see table above). The most common adverse reactions that occurred (with a frequency ≥ 1 %) in Revatio patients (combined doses) and with a frequency > 1 % over placebo patients were pyrexia, upper respiratory tract infection (each 11.5%), vomiting (10.9%), erection increased (including spontaneous penile erections in male subjects) (9.0%), nausea, bronchitis (each 4.6%), pharyngitis (4.0%), rhinorrhoea (3.4%), and pneumonia, rhinitis (each 2.9%).

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects on active sildenafil therapy continued on the same treatment regimen, while those in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment.

The most common adverse reactions reported across the duration of the short-term and long-term studies were generally similar to those observed in the short-term study. Adverse reactions reported in >10% of 229 subjects treated with sildenafil (combined dose group, including 9 patients that did not continue into the long-term study) were upper respiratory infection (31%), headache (26%), vomiting (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), pyrexia (17%), diarrhoea (15%), and influenza, epistaxis (12% each). Most of these adverse reactions were considered mild to moderate in severity.

Serious adverse events were reported in 94 (41%) of the 229 subjects receiving sildenafil. Of the 94 subjects reporting a serious adverse event, 14/55 (25.5%) subjects were in the low dose group, 35/74 (47.3%) in the medium dose group, and 45/100 (45%) in the high dose group. The most common serious adverse events that occurred with a frequency ≥ 1 % in sildenafil patients (combined doses) were pneumonia (7.4%), cardiac failure, pulmonary hypertension (each 5.2%), upper respiratory tract infection (3.1%), right ventricular failure, gastroenteritis (each 2.6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonary arterial hypertension (each 2.2%), chest pain, dental caries (each 1.7%), and cardiogenic shock, gastroenteritis viral, urinary tract infection (each 1.3%).

The following serious adverse events were considered to be treatment related, enterocolitis, convulsion, hypersensitivity, stridor, hypoxia, neurosensory deafness and ventricular arrhythmia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies of doses up to 800 mg, adverse reactions were similar to those seen at lower doses, but the incidence rates and severities were increased. At single doses of 200 mg the incidence of adverse reactions (headache, flushing, dizziness, dyspepsia, nasal congestion, and altered vision) was increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and not eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Drugs used in erectile dysfunction, ATC code: G04BE03

Mechanism of action

Sildenafil is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme that is responsible for degradation of cGMP. Apart from the presence of this enzyme in the corpus cavernosum of the penis, PDE5 is also present in the pulmonary vasculature. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary arterial hypertension this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Pharmacodynamic effects

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases. There is a 10-fold selectivity over PDE6 which is involved in the phototransduction pathway in the retina. There is an 80-fold selectivity over PDE1, and over 700-fold over PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 and 11. In particular, sildenafil has greater than 4,000-fold selectivity for PDE5 over PDE3, the cAMP-specific phosphodiesterase isoform involved in the control of cardiac contractility.

Sildenafil causes mild and transient decreases in systemic blood pressure which, in the majority of cases, do not translate into clinical effects. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with systemic hypertension the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressure was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mm Hg respectively. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension lesser effects in blood pressure reduction were observed (a reduction in both systolic and diastolic pressure of 2 mmHg). At the recommended dose of 20 mg three times a day no reductions in systolic or diastolic pressure were seen. Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension no clinically relevant effects on the ECG were reported.

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (> 70 % stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7 % and 6 % respectively compared to baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9 %. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries.

Mild and transient differences in colour discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 1 hour following a 100 mg dose, with no effects evident after 2 hours post-dose. The postulated mechanism for this change in colour discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. Sildenafil has no effect on visual acuity or contrast sensitivity. In a small size placebo-controlled study of patients with documented early age-related macular degeneration (n = 9), sildenafil (single dose, 100 mg) demonstrated no significant changes in visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

Clinical efficacy and safety

Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 278 patients with primary pulmonary hypertension, PAH associated with connective tissue disease, and PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Patients were randomised to one of four treatment groups: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg or sildenafil 80 mg, three times a day. Of the 278 patients randomised, 277 patients received at least 1 dose of study drug. The study population consisted of 68 (25 %) men and 209 (75 %) women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 metres inclusive (mean: 344 metres). 175 patients (63 %) included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 84 (30 %) were diagnosed with PAH associated with connective tissue disease and 18 (7 %) of the patients were diagnosed with PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Most patients were WHO Functional Class II (107/277, 39 %) or III (160/277, 58 %) with a mean baseline 6 minute walking distance of 378 meters and 326 meters respectively; fewer patients were Class I (1/277, 0.4 %) or IV (9/277, 3 %) at baseline. Patients with left ventricular ejection fraction < 45 % or left ventricular shortening fraction < 0.2 were not studied.

Sildenafil (or placebo) was added to patients' background therapy which could have included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted as add-on therapy, and neither was arginine supplementation. Patients who previously failed bosentan therapy were excluded from the study.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance (6MWD). A statistically significant increase in 6MWD was observed in all 3 sildenafil dose groups compared to those on placebo. Placebo corrected increases in 6MWD were 45 metres ($p < 0.0001$), 46 metres ($p < 0.0001$) and 50 metres ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID respectively. There was no significant difference in effect between sildenafil doses. For patients with a baseline 6MWD < 325 m improved efficacy was observed with higher doses (placebo-corrected improvements of 58 metres, 65 metres and 87 metres for 20 mg, 40 mg and 80 mg doses TID, respectively).

When analysed by WHO functional class, a statistically significant increase in 6MWD was observed in the 20 mg dose group. For class II and class III, placebo corrected increases of 49 metres ($p = 0.0007$) and 45 metres ($p = 0.0031$) were observed respectively.

The improvement in 6MWD was apparent after 4 weeks of treatment and this effect was maintained at weeks 8 and 12. Results were generally consistent in subgroups according to aetiology (primary and connective tissue disease-associated PAH), WHO functional class, gender, race, location, mean PAP and PVRI.

Patients on all sildenafil doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) compared to those on placebo. Placebo-corrected treatment effects with mPAP were -2.7 mmHg ($p = 0.04$), -3.0 mmHg ($p = 0.01$) and -5.1 mmHg ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID respectively. Placebo-corrected treatment effects with PVR were -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) and -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. The percent reduction at 12 weeks for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID in PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) was proportionally greater than the reduction in systemic vascular resistance (SVR) (7.2 %, 5.9 %, 14.4 %). The effect of sildenafil on mortality is unknown.

A greater percentage of patients on each of the sildenafil doses (i.e. 28 %, 36 % and 42 % of subjects who received sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID doses, respectively) showed an improvement by at least one WHO functional class at week 12 compared to placebo (7 %). The respective odds ratios were 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) and 5.75 ($p<0.0001$).

Long-term survival data in naive population

Patients enrolled into the pivotal study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 87 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 207 patients were treated with Revatio in the pivotal study, and their long term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 96 %, 91 % and 82 %, respectively. Survival in patients of WHO functional class II at baseline at 1, 2 and 3 years was 99 %, 91 %, and 84 % respectively, and for patients of WHO functional class III at baseline was 94 %, 90 %, and 81 %, respectively.

Efficacy in adult patients with PAH (when used in combination with epoprostenol)

A randomised, double-blind, placebo controlled study was conducted in 267 patients with PAH who were stabilised on intravenous epoprostenol. The PAH patients included those with Primary Pulmonary Arterial Hypertension (212/267, 79 %) and PAH associated with connective tissue disease (55/267, 21 %). Most patients were WHO Functional Class II (68/267, 26 %) or III (175/267, 66 %); fewer patients were Class I (3/267, 1 %) or IV (16/267, 6 %) at baseline; for a few patients (5/267, 2 %), the WHO Functional Class was unknown. Patients were randomised to placebo or sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day as tolerated) when used in combination with intravenous epoprostenol.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. There was a statistically significant benefit of sildenafil compared to placebo in 6-minute walk distance. A mean placebo corrected increase in walk distance of 26 metres was observed in favour of sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p = 0.0009$). For patients with a baseline walking distance ≥ 325 metres, the treatment effect was 38.4 metres in favour of sildenafil; for patients with a baseline walking distance < 325 metres, the treatment effect was 2.3 metres in favour of placebo. For patients with primary PAH, the treatment effect was 31.1 metres compared to 7.7 metres for patients with PAH associated with connective tissue disease. The difference in results between these randomisation subgroups may have arisen by chance in view of their limited sample size.

Patients on sildenafil achieved a statistically significant reduction in mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favour of sildenafil (95 % CI: -5.7, -2.1) ($p = 0.00003$). Time to clinical worsening was a secondary endpoint as defined as the time from randomisation to the first occurrence of a clinical worsening event (death, lung transplantation, initiation of bosentan therapy, or clinical deterioration requiring a change in epoprostenol therapy). Treatment with sildenafil significantly delayed the time to clinical worsening of PAH compared to placebo ($p = 0.0074$). 23 subjects experienced clinical worsening events in the placebo group (17.6 %) compared with 8 subjects in the sildenafil group (6.0 %).

Long-term Survival Data in the background epoprostenol study

Patients enrolled into the epoprostenol add-on therapy study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 68 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 134 patients were treated with Revatio in the initial study, and their long term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 92 %, 81 % and 74 %, respectively.

Efficacy and safety in adult patients with PAH (when used in combination with bosentan)

A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 103 clinically stable subjects with PAH (WHO FC II and III) who were on bosentan therapy for a minimum of three months. The PAH patients included those with primary PAH, and PAH associated with connective tissue disease. Patients were randomized to placebo or sildenafil (20 mg three times a day) in combination with bosentan (62.5-125 mg twice a day). The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 in 6MWD. The results indicate that there is no significant difference in mean change from baseline on 6MWD observed between sildenafil (20 mg three times a day) and placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 to 31.12) and 14.08 m (95% CI: -1.78 to 29.95), respectively).

Differences in 6MWD were observed between patients with primary PAH and PAH associated with connective tissue disease. For subjects with primary PAH (67 subjects), mean changes from baseline were 26.39 m (95% CI: 10.70 to 42.08) and 11.84 m (95% CI: -8.83 to 32.52) for the sildenafil and placebo groups, respectively. However, for subjects with PAH associated with connective tissue disease (36 subjects) mean changes from baseline were -18.32 m (95% CI: -65.66 to 29.02) and 17.50 m (95% CI: -9.41 to 44.41) for the sildenafil and placebo groups, respectively.

Overall, the adverse events were generally similar between the two treatment groups (sildenafil plus bosentan vs. bosentan alone), and consistent with the known safety profile of sildenafil when used as monotherapy (see sections 4.4 and 4.5).

Paediatric population

A total of 234 subjects aged 1 to 17 years were treated in a randomized, double-blind, multi-centre, placebo controlled parallel group, dose ranging study. Subjects (38 % male and 62 % female) had a body weight \geq 8 kg, and had primary pulmonary hypertension (PPH) [33 %], or PAH secondary to congenital heart disease [systemic-to-pulmonary shunt 37 %, surgical repair 30 %]. In this trial, 63 of 234 (27 %) patients were $<$ 7 years old (sildenafil low dose = 2; medium dose = 17; high dose = 28; placebo = 16) and 171 of 234 (73 %) patients were 7 years or older (sildenafil low dose = 40; medium dose = 38; and high dose = 49; placebo = 44). Most subjects were WHO Functional Class I (75/234, 32 %) or II (120/234, 51 %) at baseline; fewer patients were Class III (35/234, 15 %) or IV (1/234, 0.4 %); for a few patients (3/234, 1.3 %), the WHO Functional Class was unknown.

Patients were naïve for specific PAH therapy and the use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted in the study, and neither was arginine supplementation, nitrates, alpha-blockers and potent CYP450 3A4 inhibitors.

The primary objective of the study was to assess the efficacy of 16 weeks of chronic treatment with oral sildenafil in paediatric subjects to improve exercise capacity as measured by the Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in subjects who were developmentally able to perform the test, $n = 115$). Secondary endpoints included haemodynamic monitoring, symptom assessment, WHO functional class, change in background treatment, and quality of life measurements.

Subjects were allocated to one of three sildenafil treatment groups, low (10 mg), medium (10-40 mg) or high dose (20-80 mg) regimens of Revatio given three times a day, or placebo. Actual doses administered within a group were dependent on body weight (see Section 4.8). The proportion of subjects receiving supportive medicinal products at baseline (anticoagulants, digoxin, calcium channel blockers, diuretics and/or oxygen) was similar in the combined sildenafil treatment group (47.7 %) and the placebo treatment group (41.7 %).

The primary endpoint was the placebo-corrected percentage change in peak VO_2 from baseline to week 16 assessed by CPET testing in the combined dose groups (Table 2). A total of 106 out of 234 (45 %) subjects were evaluable for CPET, which comprised those children \geq 7 years old and developmentally able to perform the test. Children $<$ 7 years (sildenafil combined dose = 47; placebo = 16) were evaluable only for the secondary endpoints. Mean baseline peak volume of oxygen consumed (VO_2) values were comparable across the sildenafil treatment groups (17.37 to 18.03 ml/kg/min), and slightly higher for the placebo treatment group (20.02 ml/kg/min). The results of the main analysis (combined dose groups versus placebo) were not statistically significant ($p = 0.056$) (see Table 2). The estimated difference between the medium sildenafil dose and placebo was 11.33 % (95 % CI: 1.72 to 20.94) (see Table 2).

Table 2: Placebo Corrected % Change from Baseline in Peak VO₂ by Active Treatment Group

Treatment group	Estimated difference	95% confidence interval
Low dose (n=24)	3.81	-6.11, 13.73
Medium dose (n=26)	11.33	1.72, 20.94
High dose (n=27)	7.98	-1.64, 17.60
Combined dose groups (n=77)	7.71 (p = 0.056)	-0.19, 15.60

n=29 for placebo group

Estimates based on ANCOVA with adjustments for the covariates baseline peak VO₂, etiology and weight group

Dose related improvements were observed with pulmonary vascular resistance index (PVRI) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP). The sildenafil medium and high dose groups both showed PVRI reductions compared to placebo, of 18 % (95 % CI: 2 % to 32 %) and 27 % (95 % CI: 14 % to 39 %), respectively; whilst the low dose group showed no significant difference from placebo (difference of 2 %). The sildenafil medium and high dose groups displayed mPAP changes from baseline compared to placebo, of -3.5 mmHg (95 % CI: -8.9, 1.9) and -7.3 mmHg (95 % CI: -12.4, -2.1), respectively; whilst the low dose group showed little difference from placebo (difference of 1.6 mmHg). Improvements were observed with cardiac index with all three sildenafil groups over placebo, 10 %, 4 % and 15 % for the low, medium and high dose groups respectively.

Significant improvements in functional class were demonstrated only in subjects on sildenafil high dose compared to placebo. Odds ratios for the sildenafil low, medium and high dose groups compared to placebo were 0.6 (95 % CI: 0.18, 2.01), 2.25 (95 % CI: 0.75, 6.69) and 4.52 (95 % CI: 1.56, 13.10), respectively.

Long term extension data

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects who had been in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment; subjects weighing ≤ 20 kg entered the medium or high dose groups (1:1), while subjects weighing > 20 kg entered the low, medium or high dose groups (1:1:1). Of the total 229 subjects who received sildenafil, there were 55, 74, and 100 subjects in the low, medium and high dose groups, respectively. Across the short-term and long-term studies, the overall duration of treatment from start of double-blind for individual subjects ranged from 3 to 3129 days. By sildenafil treatment group, median duration of sildenafil treatment was 1696 days (excluding the 5 subjects who received placebo in double-blind and were not treated in the long-term extension study).

Kaplan-Meier estimates of survival at 3 years in patients > 20 kg in weight at baseline were 94 %, 93 % and 85 % in the low, medium and high dose groups, respectively; for patients ≤ 20 kg in weight at baseline, the survival estimates were 94 % and 93 % for subjects in the medium and high dose groups respectively (see sections 4.4 and 4.8).

During the conduct of the study, there were a total of 42 deaths reported, whether on treatment or reported as part of the survival follow-up. 37 deaths occurred prior to a decision taken by the Data Monitoring Committee to down titrate subjects to a lower dosage, based on an observed mortality imbalance with increasing sildenafil doses. Among these 37 deaths, the number (%) of deaths was 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), and 22/100 (22%) in the sildenafil low, medium, and high dose groups, respectively. An additional 5 deaths were reported subsequently. The causes of deaths were related to PAH. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see sections 4.2 and 4.4).

Peak VO₂ was assessed 1 year after the start of the placebo-controlled study. Of those sildenafil treated subjects developmentally able to perform the CPET 59/114 subjects (52 %) had not shown any deterioration in Peak VO₂ from start of sildenafil. Similarly 191 of 229 subjects (83 %) who had received sildenafil had either maintained or improved their WHO Functional Class at 1 year assessment.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revatio in newborns with pulmonary arterial hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Sildenafil is rapidly absorbed. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 41 % (range 25-63 %). After oral three times a day dosing of sildenafil, AUC and C_{max} increase in proportion with dose over the dose range of 20-40 mg. After oral doses of 80 mg three times a day a more than dose proportional increase in sildenafil plasma levels has been observed. In pulmonary arterial hypertension patients, the oral bioavailability of sildenafil after 80 mg three times a day was on average 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) higher compared to the lower doses.

When sildenafil is taken with food, the rate of absorption is reduced with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29 % however, the extent of absorption was not significantly affected (AUC decreased by 11 %).

Distribution

The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 l, indicating distribution into the tissues. After oral doses of 20 mg three times a day, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil at steady state is approximately 113 ng/ml. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are approximately 96 % bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Biotransformation

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50 % that of the parent drug. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half-life of approximately 4 h. In patients with pulmonary arterial hypertension, plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 72 % those of sildenafil after 20 mg three times a day dosing (translating into a 36 % contribution to sildenafil's pharmacological effects). The subsequent effect on efficacy is unknown.

Elimination

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal phase half-life of 3-5 h. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80 % of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13 % of administered oral dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90 % higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40 %.

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30-80 ml/min), the pharmacokinetics of sildenafil were not altered after receiving a 50 mg single oral dose. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), sildenafil clearance was reduced, resulting in mean increases in AUC and C_{\max} of 100 % and 88 % respectively compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 200 % and 79 % respectively in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic insufficiency

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B) sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85 %) and C_{\max} (47 %) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 154 % and 87 %, respectively in cirrhotic subjects compared to subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function have not been studied.

Population pharmacokinetics

In patients with pulmonary arterial hypertension, the average steady state concentrations were 20-50 % higher over the investigated dose range of 20–80 mg three times a day compared to healthy volunteers. There was a doubling of the C_{\min} compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension compared to healthy volunteers.

Paediatric population

From the analysis of the pharmacokinetic profile of sildenafil in patients involved in the paediatric clinical trials, body weight was shown to be a good predictor of drug exposure in children. Sildenafil plasma concentration half-life values were estimated to range from 4.2 to 4.4 hours for a range of 10 to 70 kg of body weight and did not show any differences that would appear as clinically relevant. C_{\max} after a single 20 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 49, 104 and 165 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. C_{\max} after a single 10 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 24, 53 and 85 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. T_{\max} was estimated at approximately 1 hour and was almost independent from body weight.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

In pups of rats which were pre- and postnatally treated with 60 mg/kg sildenafil, a decreased litter size, a lower pup weight on day 1 and a decreased 4-day survival were seen at exposures which were approximately fifty times the expected human exposure at 20 mg three times a day. Effects in non-clinical studies were observed at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

There were no adverse reactions, with possible relevance to clinical use, seen in animals at clinically relevant exposure levels which were not also observed in clinical studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline cellulose
Calcium hydrogen phosphate (anhydrous)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film coat:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Lactose monohydrate
Glycerol triacetate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC/Aluminium blisters of 90 tablets.
Pack size of 90 tablets in a carton.
90 x 1 tablets in PVC/Aluminium perforated unit dose blisters.

PVC/Aluminium blisters of 300 tablets.
Pack size of 300 tablets in a carton.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

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

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 October 2005

Date of latest renewal: 23 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revatio 0.8 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of solution contains 0.8 mg of sildenafil (as citrate). Each 20 ml vial contains 12.5 ml of solution (10 mg of sildenafil, as citrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Revatio solution for injection is for the treatment of adult patients (≥ 18 years) with pulmonary arterial hypertension who are currently prescribed oral Revatio and who are temporarily unable to take oral therapy, but are otherwise clinically and haemodynamically stable.

Revatio (oral) is indicated for treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In case of clinical deterioration in spite of Revatio treatment, alternative therapies should be considered.

Revatio solution for injection should be administered to patients already prescribed oral Revatio as a replacement for oral administration under conditions where they are temporarily unable to take oral Revatio therapy.

Safety and effectiveness of doses higher than 12.5 ml (10 mg) TID have not been established.

Posology

Adults

The recommended dose is 10 mg (corresponding to 12.5 ml) three times a day administered as an intravenous bolus injection (see section 6.6).

A 10 mg dose of Revatio solution for injection is predicted to provide exposure of sildenafil and its N-desmethyl metabolite and pharmacological effects comparable to those of a 20 mg oral dose.

Patients using other medicinal products

In general, any dose adjustment should be administered only after a careful benefit-risk assessment. A downward dose adjustment to 10 mg twice daily should be considered when sildenafil is

co-administered to patients already receiving CYP3A4 inhibitors like erythromycin or saquinavir. A downward dose adjustment to 10 mg once daily is recommended in case of co-administration with more potent CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone. For the use of sildenafil with the most potent CYP3A4 inhibitors, see section 4.3. Dose adjustments for sildenafil may be required when co-administered with CYP3A4 inducers (see section 4.5).

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

Dose adjustments are not required in elderly patients. Clinical efficacy as measured by 6-minute walk distance could be less in elderly patients.

Renal impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with renal impairment, including severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min). A downward dose adjustment to 10 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Hepatic impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A downward dose adjustment to 10 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Revatio is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 4.3).

Paediatric population

Revatio solution for injection is not recommended for use in children below 18 years due to insufficient data on safety and efficacy.

Discontinuation of treatment

Limited data suggests that the abrupt discontinuation of oral Revatio is not associated with rebound worsening of pulmonary arterial hypertension. However to avoid the possible occurrence of sudden clinical deterioration during withdrawal, a gradual dose reduction should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

Method of administration

Revatio solution for injection is for intravenous use as a bolus injection.
See section 6.6 for instructions of use.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with nitric oxide donors (such as amyl nitrite) or nitrates in any form due to the hypotensive effects of nitrates (see section 5.1).

The co-administration of PDE5 inhibitors, including sildenafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension (see section 4.5).

Combination with the most potent of the CYP3A4 inhibitors (eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (see section 4.5).

Patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).

The safety of sildenafil has not been studied in the following sub-groups of patients, and its use is therefore contraindicated:

Severe hepatic impairment,

Recent history of stroke or myocardial infarction,

Severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) at initiation.

4.4 Special warnings and precautions for use

No clinical data is available for sildenafil IV administration in patients who are clinically or haemodynamically unstable. Its use is accordingly not recommended in these patients.

The efficacy of Revatio has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension (functional class IV). If the clinical situation deteriorates, therapies that are recommended at the severe stage of the disease (eg, epoprostenol) should be considered (see section 4.2).

The benefit-risk balance of sildenafil has not been established in patients assessed to be at WHO functional class I pulmonary arterial hypertension.

Studies with sildenafil have been performed in forms of pulmonary arterial hypertension related to primary (idiopathic), connective tissue disease associated or congenital heart disease associated forms of PAH (see section 5.1). The use of sildenafil in other forms of PAH is not recommended.

Retinitis pigmentosa

The safety of sildenafil has not been studied in patients with known hereditary degenerative retinal disorders such as *retinitis pigmentosa* (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases) and therefore its use is not recommended.

Vasodilatory action

When prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by sildenafil's mild to moderate vasodilatory effects, for example patients with hypotension, patients with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction (see section 4.4)

Cardiovascular risk factors

In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.

Priapism

Sildenafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

Prolonged erections and priapism have been reported with sildenafil in post-marketing experience. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result (see section 4.8).

Vaso-occlusive crises in patients with sickle cell anaemia

Sildenafil should not be used in patients with pulmonary hypertension secondary to sickle cell anaemia. In a clinical study events of vaso-occlusive crises requiring hospitalisation were reported more commonly by patients receiving Revatio than those receiving placebo leading to the premature termination of this study.

Visual events

Cases of visual defects have been reported spontaneously in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors. Cases of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, a rare condition, have been reported spontaneously and in an observational study in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors (see section 4.8). In the event of any sudden visual defect, the treatment should be stopped immediately and alternative treatment should be considered (see section 4.3).

Alpha-blockers

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.5). In order to minimise the potential for developing postural hypotension, patients should be haemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

Bleeding disorders

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside *in vitro*. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

Vitamin K antagonists

In pulmonary arterial hypertension patients, there may be a potential for increased risk of bleeding when sildenafil is initiated in patients already using a Vitamin K antagonist, particularly in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease.

Veno-occlusive disease

No data are available with sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary veno-occlusive disease. However, cases of life threatening pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclin) when used in those patients. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when sildenafil is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered.

Use of sildenafil with bosentan

The efficacy of sildenafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.5 and 5.1).

Concomitant use with other PDE5 inhibitors

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitor products, including Viagra, has not been studied in PAH patients and such concomitant use is not recommended (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using oral sildenafil. These results are relevant to other populations and routes of administration.

Effects of other medicinal products on intravenous sildenafil

Predictions based on a pharmacokinetic model suggest that drug-drug interactions with CYP3A4 inhibitors should be less than observed after oral sildenafil administration. The magnitude of the interaction is expected to be reduced for intravenous sildenafil, as interactions for oral sildenafil are due, at least in part, to effects on oral first pass metabolism.

Effects of other medicinal products on oral sildenafil

In vitro studies

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance. For dose recommendations, see sections 4.2 and 4.3.

In vivo studies

Co-administration of oral sildenafil and intravenous epoprostenol has been evaluated (see sections 4.8 and 5.1).

The efficacy and safety of sildenafil co-administered with other treatments for pulmonary arterial hypertension (eg, ambrisentan, iloprost) has not been studied in controlled clinical trials. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitors has not been studied in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.4).

Population pharmacokinetic analysis of pulmonary arterial hypertension clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on oral sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary arterial hypertension. The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43 % and 66 % higher, respectively, compared to patients not receiving these classes of medicines. Sildenafil exposure was 5-fold higher at an oral dose of 80 mg three times a day compared to the exposure at an oral dose of 20 mg three times a day. This concentration range covers the increase in sildenafil exposure observed in specifically designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except with the most potent of the CYP3A4 inhibitors eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

CYP3A4 inducers seemed to have a substantial impact on the oral pharmacokinetics of sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients, which was confirmed in the in-vivo interaction study with CYP3A4 inducer bosentan.

Co-administration of bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of CYP2C19) 125 mg twice daily with oral sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63 % decrease of sildenafil AUC. A population pharmacokinetic analysis of sildenafil data from adult PAH patients in clinical trials including a 12 week study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20 mg three times a day when added to a stable dose of bosentan (62.5 mg – 125 mg twice a day) indicated a decrease in sildenafil exposure with bosentan co-administration, similar to that observed in healthy volunteers (see sections 4.4 and 5.1).

Efficacy of sildenafil should be closely monitored in patients using concomitant potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort and rifampicine.

Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily) with oral sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300 % (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1,000 % (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At

24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/ml, compared to approximately 5 ng/ml when sildenafil was administered alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).

Co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg three times a day) with oral sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140 % increase in sildenafil C_{max} and a 210 % increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics. For dose recommendations, see section 4.2.

When a single 100 mg dose of oral sildenafil was administered with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily for 5 days), there was a 182 % increase in sildenafil systemic exposure (AUC). For dose recommendations, see section 4.2. In healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, C_{max} , T_{max} , elimination rate constant, or subsequent half-life of oral sildenafil or its principal circulating metabolite. No dose adjustment is required. Cimetidine (800 mg), a cytochrome P450 inhibitor and a non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56 % increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with oral sildenafil (50 mg) to healthy volunteers. No dose adjustment is required.

The most potent of the CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have effects similar to ritonavir (see section 4.3). CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone) are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors like saquinavir or erythromycin), a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using CYP3A4 inhibitors (see section 4.2).

The population pharmacokinetic analysis in pulmonary arterial hypertension patients receiving oral sildenafil suggested that co-administration of beta-blockers in combination with CYP3A4 substrates might result in an additional increase in sildenafil exposure compared with administration of CYP3A4 substrates alone.

Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of oral sildenafil. No dose adjustment is required but the concomitant use of sildenafil and grapefruit juice is not recommended.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the oral bioavailability of sildenafil.

Co-administration of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the oral pharmacokinetics of sildenafil.

Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil (see section 4.3).

Effects of oral sildenafil on other medicinal products

In vitro studies

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

There are no data on the interaction of sildenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies

No significant interactions were shown when oral sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolised by CYP2C9.

Oral sildenafil had no significant effect on atorvastatin exposure (AUC increased 11 %), suggesting that sildenafil does not have a clinically relevant effect on CYP3A4.

No interactions were observed between sildenafil (100 mg single oral dose) and acenocoumarol.

Oral sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetyl salicylic acid (150 mg).

Oral sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 80 mg/dl.

In a study of healthy volunteers oral sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 50 % increase in bosentan AUC (125 mg twice daily). A population pharmacokinetic analysis of data from a study of adult PAH patients on background bosentan therapy (62.5 mg - 125 mg twice a day) indicated an increase (20% (95% CI: 9.8 - 30.8)) of bosentan AUC with co-administration of steady-state sildenafil (20 mg three times a day) of a smaller magnitude than seen in healthy volunteers when co-administered with 80 mg sildenafil three times a day (see sections 4.4 and 5.1).

In a specific interaction study, where oral sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 8 mmHg. The corresponding additional reduction in supine diastolic blood pressure was 7 mmHg. These additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and oral sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively were observed. When sildenafil and doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and lightheadedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.4).

Sildenafil (100 mg single oral dose) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor saquinavir, which is a CYP3A4 substrate/inhibitor.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see section 5.1), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors or nitrates in any form is therefore contraindicated (see section 4.3).

Riociguat: Preclinical studies showed additive systemic blood pressure lowering effect when PDE5 inhibitors were combined with riociguat. In clinical studies, riociguat has been shown to augment the hypotensive effects of PDE5 inhibitors. There was no evidence of favourable clinical effect of the combination in the population studied. Concomitant use of riociguat with PDE5 inhibitors, including sildenafil, is contraindicated (see section 4.3).

Oral sildenafil had no clinically significant impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential and contraception in males and females

Due to lack of data on effects of Revatio in pregnant women, Revatio is not recommended for women of childbearing potential unless also using appropriate contraceptive measures.

Pregnancy

There are no data from the use of sildenafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and embryonal/foetal development. Studies in animals have shown toxicity with respect to postnatal development (see section 5.3).

Breast-feeding

Due to lack of data, Revatio should not be used in pregnant women unless strictly necessary. It is not known whether sildenafil enters the breast milk. Revatio should not be administered to breast-feeding mothers.

Fertility

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Revatio has moderate influence on the ability to drive and use machines.

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by Revatio, before driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Adverse reactions that resulted from intravenous Revatio use are similar to those associated with oral Revatio use. Since there are limited data for intravenous Revatio use and since pharmacokinetic models predict that 20 mg oral and 10 mg intravenous formulations will yield similar plasma exposures, the safety information for intravenous Revatio is supported by that of oral Revatio.

Intravenous administration

A 10 mg dose of Revatio solution for injection is predicted to provide total exposure of free sildenafil and its N-desmethyl metabolite and their combined pharmacological effects comparable to those of a 20 mg oral dose.

Study A1481262 was a single centre, single dose, open label study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of a single intravenous dose of sildenafil (10 mg) administered as a bolus injection to patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) who were already receiving and stable on oral Revatio 20 mg three times per day.

A total of 10 PAH subjects enrolled and completed the study. The mean postural changes in systolic and diastolic blood pressure over time were small (< 10 mmHg) and returned towards baseline beyond 2 hours. No symptoms of hypotension were associated with these changes. The mean changes in heart rate were clinically insignificant. Two subjects experienced a total of 3 adverse reactions (flushing, flatulence and hot flush). There was one serious adverse reaction in a subject with severe ischaemic cardiomyopathy who experienced ventricular fibrillation and death 6 days post study. It was judged to be unrelated to the study medicinal product.

Oral administration

In the pivotal placebo-controlled study of Revatio in pulmonary arterial hypertension, a total of 207 patients were randomized to and treated with 20 mg, 40 mg or 80 mg TID doses of oral Revatio and 70 patients were randomized to placebo. The duration of treatment was 12 weeks. The overall frequency of discontinuation in sildenafil treated patients at doses of 20 mg, 40 mg and 80 mg TID was 2.9 %, 3.0 % and 8.5 % respectively, compared to 2.9 % with placebo. Of the 277 subjects treated in the pivotal study, 259 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg three times a day (4 times the recommended dose of 20 mg three times a day) were administered and after 3 years 87 % of 183 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In a placebo-controlled study of Revatio as an adjunct to intravenous epoprostenol in pulmonary arterial hypertension, a total of 134 patients were treated with oral Revatio (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day as tolerated) and epoprostenol, and 131 patients were treated with placebo and epoprostenol. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuations in sildenafil/epoprostenol treated patients due to adverse events was 5.2 % compared to 10.7 % in the placebo/epoprostenol treated patients. Newly reported adverse drug reactions, which occurred more frequently in the sildenafil/ epoprostenol group, were ocular hyperaemia, vision blurred, nasal congestion, night sweats, back pain and dry mouth. The known adverse events headache, flushing, pain in extremity and oedema were noted in a higher frequency in sildenafil/epoprostenol treated patients compared to placebo/epoprostenol treated patients. Of the subjects who completed the initial study, 242 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg TID were administered and after 3 years 68 % of 133 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In the two-placebo controlled oral Revatio studies adverse events were generally mild to moderate in severity. The most commonly reported adverse reactions that occurred (greater or equal to 10 %) on Revatio compared to placebo were headache, flushing, dyspepsia, diarrhoea and pain in extremity.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions which occurred in > 1 % of Revatio-treated patients and were more frequent (> 1 % difference) on Revatio in the pivotal study or in the Revatio combined data set of both the placebo-controlled studies in pulmonary arterial hypertension, at oral doses of 20, 40 or 80 mg TID are listed in the table below by class and frequency grouping (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Reports from post-marketing experience are included in italics.

MedDRA system organ class (V.14.0)	Adverse reaction
Infections and infestations	
Common	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Blood and lymphatic system disorders	
Common	anaemia
Metabolism and nutrition disorders	
Common	fluid retention
Psychiatric disorders	
Common	insomnia, anxiety
Nervous system disorders	
Very common	headache
Common	migraine, tremor, paraesthesia, burning sensation, hypoaesthesia
Eye disorders	
Common	retinal haemorrhage, visual impairment, vision blurred,

Uncommon	photophobia, chromatopsia, cyanopsia, eye irritation, ocular hyperaemia
Not known	visual acuity reduced, diplopia, abnormal sensation in eye
	<i>Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinal vascular occlusion*, Visual field defect*</i>
Ear and labyrinth disorders	
Common	vertigo
Not known	<i>sudden hearing loss</i>
Vascular disorders	
Very common	flushing
Not Known	<i>hypotension</i>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	epistaxis, cough, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, dyspepsia
Common	gastritis, gastroesophageal reflux disease, haemorrhoids, abdominal distension, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	alopecia, erythema, night sweats
Not known	<i>rash</i>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	pain in extremity
Common	myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	
Uncommon	haematuria
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	penile haemorrhage, haemospermia, gynaecomastia
Not known	<i>priapism, erection increased</i>
General disorders and administration site conditions	
Common	pyrexia

*These adverse events/reactions have been reported in patients taking sildenafil in the treatment of male erectile dysfunction (MED).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies of oral doses up to 800 mg, adverse reactions were similar to those seen at lower doses, but the incidence rates and severities were increased. At single oral doses of 200 mg the incidence of adverse reactions (headache, flushing, dizziness, dyspepsia, nasal congestion, and altered vision) was increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and not eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Drugs used in erectile dysfunction, ATC code: G04BE03

Mechanism of action

Sildenafil is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme that is responsible for degradation of cGMP. Apart from the presence of this enzyme in the corpus cavernosum of the penis, PDE5 is also present in the pulmonary vasculature. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary arterial hypertension this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Pharmacodynamic effects

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases. There is a 10-fold selectivity over PDE6 which is involved in the phototransduction pathway in the retina. There is an 80-fold selectivity over PDE1, and over 700-fold over PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 and 11. In particular, sildenafil has greater than 4,000-fold selectivity for PDE5 over PDE3, the cAMP-specific phosphodiesterase isoform involved in the control of cardiac contractility.

Sildenafil causes mild and transient decreases in systemic blood pressure which, in the majority of cases, do not translate into clinical effects. After chronic oral dosing of 80 mg three times a day to patients with systemic hypertension the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressure was a decrease of 9.4 mmHg and 9.1 mm Hg respectively. After chronic oral dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension lesser effects in blood pressure reduction were observed (a reduction in both systolic and diastolic pressure of 2 mmHg). At the recommended oral dose of 20 mg three times a day no reductions in systolic or diastolic pressure were seen.

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension no clinically relevant effects on the ECG were reported.

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (> 70 % stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7 % and 6 % respectively compared to baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9 %. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries.

Mild and transient differences in colour discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 1 hour following a 100 mg dose, with no effects evident after 2 hours post-dose. The postulated mechanism for this change in colour discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. Sildenafil has no effect on visual acuity or contrast sensitivity. In a small size placebo-controlled study of patients with documented early age-related macular degeneration (n = 9), sildenafil (single dose, 100 mg) demonstrated no significant changes in visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

Clinical efficacy and safety

Efficacy of intravenous sildenafil in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A 10 mg dose of Revatio solution for injection is predicted to provide total exposure of free sildenafil and its N-desmethyl metabolite and their combined pharmacological effects comparable to those of a 20 mg oral dose. This is based on Pharmacokinetic data only (see section 5.2. Pharmacokinetic Properties). The consequences of the subsequent lower exposure to the active N-desmethyl metabolite observed after repeated IV administration of Revatio have not been documented. No clinical studies have been performed to demonstrate that these formulations have comparable efficacy

Study A1481262 was a single centre, single dose, open label study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of a single intravenous dose of sildenafil (10 mg) administered as a bolus injection to patients with PAH who were already receiving and stable on oral Revatio 20 mg TID.

A total of 10 PAH subjects enrolled and completed the study. Eight subjects were taking bosentan and one subject was taking treprostinil in addition to bosentan and Revatio. After dosing, sitting and standing blood pressure and heart rate were recorded at 30, 60, 120, 180 and 360 minute post dose. The mean changes from baseline in sitting blood pressure were greatest at 1 hour, -9.1 mmHg (SD \pm 12.5) and -3.0 (SD \pm 4.9) mmHg for systolic and diastolic pressure respectively. The mean postural changes in systolic and diastolic blood pressure over time were small (< 10 mmHg) and returned towards baseline beyond 2 hours.

Efficacy of oral sildenafil in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 278 patients with primary pulmonary hypertension, PAH associated with connective tissue disease, and PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Patients were randomised to one of four treatment groups: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg or sildenafil 80 mg, three times a day. Of the 278 patients randomised, 277 patients received at least 1 dose of study drug. The study population consisted of 68 (25 %) men and 209 (75 %) women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 metres inclusive (mean: 344 metres). 175 patients (63 %) included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 84 (30 %) were diagnosed with PAH associated with connective tissue disease and 18 (7 %) of the patients were diagnosed with PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Most patients were WHO Functional Class II (107/277, 39 %) or III (160/277, 58 %) with a mean baseline 6 minute walking distance of 378 meters and 326 meters respectively; fewer patients were Class I (1/277, 0.4 %) or IV (9/277, 3 %) at baseline. Patients with left ventricular ejection fraction < 45 % or left ventricular shortening fraction < 0.2 were not studied.

Sildenafil (or placebo) was added to patients' background therapy which could have included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted as add-on therapy, and neither was arginine supplementation. Patients who previously failed bosentan therapy were excluded from the study.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance (6MWD). A statistically significant increase in 6MWD was observed in all 3 sildenafil dose groups compared to those on placebo. Placebo corrected increases in 6MWD were 45 metres ($p < 0.0001$), 46 metres ($p < 0.0001$) and 50 metres ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID respectively. There was no significant difference in effect between sildenafil doses. For patients with a low baseline 6 MWD < 325 m improved efficacy was observed with higher doses (placebo-corrected improvements of 58 metres, 65 metres and 87 metres for 20 mg, 40 mg and 80 mg doses TID, respectively).

When analysed by WHO functional class, a statistically significant increase in 6MWD was observed in the 20 mg dose group. For class II and class III, placebo corrected increases of 49 metres ($p = 0.0007$) and 45 metres ($p = 0.0031$) were observed respectively.

The improvement in 6MWD was apparent after 4 weeks of treatment and this effect was maintained at weeks 8 and 12. Results were generally consistent in subgroups according to aetiology (primary and connective tissue disease-associated PAH), WHO functional class, gender, race, location, mean PAP and PVRI.

Patients on all sildenafil doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) compared to those on placebo. Placebo-corrected treatment effects with mPAP were -2.7 mm Hg ($p = 0.04$), -3.0 mm Hg ($p = 0.01$) and -5.1 mm Hg ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. Placebo-corrected treatment effects with PVR were -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) and -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. The percent reduction at 12 weeks for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID in PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) was proportionally greater than the reduction in systemic vascular resistance (SVR) (7.2 %, 5.9 %, and 14.4 %). The effect of sildenafil on mortality is unknown.

A greater percentage of patients on each of the sildenafil doses (i.e. 28 %, 36 % and 42 % of subjects who received sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID doses, respectively) showed an improvement by at least one WHO functional class at week 12 compared to placebo (7 %). The respective odds ratios were 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) and 5.75 ($p<0.0001$).

Long-term survival data in naive population

Patients enrolled into the pivotal oral route study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 87 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 207 patients were treated with Revatio in the pivotal study, and their long term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 96 %, 91 % and 82 %, respectively. Survival in patients of WHO functional class II at baseline at 1, 2 and 3 years was 99 %, 91 %, and 84 % respectively, and for patients of WHO functional class III at baseline was 94 %, 90 %, and 81 %, respectively.

Efficacy of oral sildenafil in adult patients with PAH (when used in combination with epoprostenol)

A randomised, double-blind, placebo controlled study was conducted in 267 patients with PAH who were stabilised on intravenous epoprostenol. The PAH patients included those with Primary Pulmonary Arterial Hypertension (212/267, 79 %) and PAH associated with connective tissue disease (55/267, 21 %). Most patients were WHO Functional Class II (68/267, 26 %) or III (175/267, 66 %); fewer patients were Class I (3/267, 1 %) or IV (16/267, 6 %) at baseline; for a few patients (5/267, 2 %), the WHO Functional Class was unknown. Patients were randomised to placebo or sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day as tolerated) when used in combination with intravenous epoprostenol.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. There was a statistically significant benefit of sildenafil compared to placebo in 6-minute walk distance. A mean placebo corrected increase in walk distance of 26 metres was observed in favour of sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p = 0.0009$). For patients with a baseline walking distance ≥ 325 metres, the treatment effect was 38.4 metres in favour of sildenafil; for patients with a baseline walking distance < 325 metres, the treatment effect was 2.3 metres in favour of placebo. For patients with primary PAH, the treatment effect was 31.1 metres compared to 7.7 metres for patients with PAH associated with connective tissue disease. The difference in results between these randomisation subgroups may have arisen by chance in view of their limited sample size.

Patients on sildenafil achieved a statistically significant reduction in mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favour of sildenafil (95 % CI: -5.7, -2.1) ($p = 0.00003$). Time to clinical worsening was a secondary endpoint as defined as the time from randomisation to the first occurrence of a clinical worsening event (death, lung transplantation, initiation of bosentan therapy, or clinical deterioration requiring a change in epoprostenol therapy). Treatment with sildenafil significantly

delayed the time to clinical worsening of PAH compared to placebo ($p = 0.0074$). 23 subjects experienced clinical worsening events in the placebo group (17.6 %) compared with 8 subjects in the sildenafil group (6.0 %).

Long-term Survival Data in the background epoprostenol study

Patients enrolled into the epoprostenol add-on therapy study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 68 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 134 patients were treated with Revatio in the initial study, and their long term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 92 %, 81 % and 74 %, respectively.

Efficacy and safety in adult patients with PAH (when used in combination with bosentan)

A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 103 clinically stable subjects with PAH (WHO FC II and III) who were on bosentan therapy for a minimum of three months. The PAH patients included those with Primary PAH, and PAH associated with connective tissue disease. Patients were randomized to placebo or sildenafil (20 mg three times a day) in combination with bosentan (62.5-125 mg twice a day). The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 in 6MWD. The results indicate that there is no significant difference in mean change from baseline on 6MWD observed between sildenafil (20 mg three times a day) and placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 to 31.12) and 14.08 m (95% CI: -1.78 to 29.95), respectively).

Differences in 6MWD were observed between patients with primary PAH and PAH associated with connective tissue disease. For subjects with primary PAH (67 subjects), mean changes from baseline were 26.39 m (95% CI: 10.70 to 42.08) and 11.84 m (95% CI: -8.83 to 32.52) for the sildenafil and placebo groups, respectively. However, for subjects with PAH associated with connective tissue disease (36 subjects) mean changes from baseline were -18.32 m (95% CI: -65.66 to 29.02) and 17.50 m (95% CI: -9.41 to 44.41) for the sildenafil and placebo groups, respectively.

Overall, the adverse events were generally similar between the two treatment groups (sildenafil plus bosentan vs. bosentan alone), and consistent with the known safety profile of sildenafil when used as monotherapy (see sections 4.4 and 4.5).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The mean absolute oral bioavailability for sildenafil is 41 % (range 25-63 %). In study A1481262 C_{max} , CL and AUC (0-8) of 248 ng/ml, 30.3 l/h and 330 ng h/ml, were observed respectively. The C_{max} and AUC (0-8) of the N-desmethyl metabolite were 30.8 ng/ml and 147 ng h/ml, respectively.

Distribution

The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 l, indicating distribution into the tissues. After oral doses of 20 mg three times a day, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil at steady state is approximately 113 ng/ml. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are approximately 96 % bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Biotransformation

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50 % that of the parent drug. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half-life of approximately 4 h. In patients with pulmonary arterial hypertension, plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 72 % those of sildenafil after 20 mg three times a day oral dosing (translating into a 36 % contribution to sildenafil's pharmacological effects). The subsequent effect on efficacy is unknown. In healthy volunteers, the plasma levels of the N-desmethyl metabolite following intravenous dosing are significantly lower than

those observed following oral dosing. At steady state plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 16 % versus 61 % those of sildenafil after IV and oral dosing, respectively.

Elimination

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal phase half-life of 3-5 h. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80 % of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13 % of administered oral dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90 % higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40 %.

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30-80 ml/min), the pharmacokinetics of sildenafil were not altered after receiving a 50 mg single oral dose. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), sildenafil clearance was reduced, resulting in mean increases in AUC and C_{\max} of 100 % and 88 % respectively compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 200 % and 79 % respectively in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic insufficiency

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B) sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85 %) and C_{\max} (47 %) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 154 % and 87 %, respectively in cirrhotic subjects compared to subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function have not been studied.

Population pharmacokinetics

In patients with pulmonary arterial hypertension, the average steady state concentrations were 20-50 % higher over the investigated oral dose range of 20–80 mg three times a day compared to healthy volunteers. There was a doubling of the C_{\min} compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension compared to healthy volunteers.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

In pups of rats which were pre- and postnatally treated with 60 mg/kg sildenafil, a decreased litter size, a lower pup weight on day 1 and a decreased 4-day survival were seen at exposures which were approximately fifty times the expected human intravenous exposure at 10 mg three times a day. Effects in non-clinical studies were observed at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

There were no adverse reactions, with possible relevance to clinical use, seen in animals at clinically relevant exposure levels which were not also observed in clinical studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glucose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products or intravenous diluents except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Each pack contains one 20 ml clear, type I glass vial with a chlorobutyl rubber stopper and an aluminium overseal.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product does not require dilution or reconstitution before use.

One 20 ml vial contains 10 mg of sildenafil (as citrate). The recommended dose of 10 mg requires a volume of 12.5 ml, to be administered as an intravenous bolus injection.

Chemical and physical compatibility has been demonstrated with the following diluents:

5 % glucose solution
sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution
Lactated Ringer's solution
5 % glucose/0.45 % sodium chloride solution
5 % glucose/lactated Ringer's solution
5 % glucose/20 mEq potassium chloride solution

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/318/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 October 2005

Date of latest renewal: 23 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Revatio 10 mg/ml powder for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, each ml of the oral suspension contains 10 mg of sildenafil (as citrate)
One bottle of reconstituted oral suspension (112 ml) contains 1.12 g of sildenafil (as citrate)

Excipient(s) with known effect

Each ml of oral suspension contains 250 mg sorbitol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral suspension.
White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults

Treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity. Efficacy has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with connective tissue disease.

Paediatric population

Treatment of paediatric patients aged 1 year to 17 years old with pulmonary arterial hypertension. Efficacy in terms of improvement of exercise capacity or pulmonary haemodynamics has been shown in primary pulmonary hypertension and pulmonary hypertension associated with congenital heart disease (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension. In case of clinical deterioration in spite of Revatio treatment, alternative therapies should be considered.

Posology

Adults

The recommended dose is 20 mg three times a day (TID). Physicians should advise patients who forget to take Revatio to take a dose as soon as possible and then continue with the normal dose. Patients should not take a double dose to compensate for the missed dose.

Paediatric population (1 year to 17 years)

For paediatric patients aged 1 year to 17 years old, the recommended dose in patients ≤ 20 kg is 10 mg (1 ml of reconstituted suspension) three times a day and for patients > 20 kg is 20 mg (2 ml of reconstituted suspension) three times a day. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.4 and 5.1).

Patients using other medicinal products

In general, any dose adjustment should be administered only after a careful benefit-risk assessment. A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered when sildenafil is co-administered to patients already receiving CYP3A4 inhibitors like erythromycin or saquinavir. A downward dose adjustment to 20 mg once daily is recommended in case of co-administration with more potent CYP3A4 inhibitors clarithromycin, telithromycin and nefazodone. For the use of sildenafil with the most potent CYP3A4 inhibitors, see section 4.3. Dose adjustments for sildenafil may be required when co-administered with CYP3A4 inducers (see section 4.5).

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

Dose adjustments are not required in elderly patients. Clinical efficacy as measured by 6-minute walk distance could be less in elderly patients.

Renal impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with renal impairment, including severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Hepatic impairment

Initial dose adjustments are not required in patients with hepatic impairment (Child-Pugh class A and B). A downward dose adjustment to 20 mg twice daily should be considered after a careful benefit-risk assessment only if therapy is not well-tolerated.

Revatio is contraindicated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), (see section 4.3).

Paediatric population

The safety and efficacy of Revatio in children below 1 year of age has not been established. No data are available.

Discontinuation of treatment

Limited data suggests that the abrupt discontinuation of Revatio is not associated with rebound worsening of pulmonary arterial hypertension. However to avoid the possible occurrence of sudden clinical deterioration during withdrawal, a gradual dose reduction should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

Method of administration

Revatio powder for oral suspension is for oral use only. The constituted oral suspension (a white, grape flavoured oral suspension) should be taken approximately 6 to 8 hours apart with or without food.

Before withdrawing the required dose, shake the bottle vigorously for a minimum of 10 seconds.

For instructions on constitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with nitric oxide donors (such as amyl nitrite) or nitrates in any form due to the hypotensive effects of nitrates (see section 5.1).

The co-administration of PDE5 inhibitors, including sildenafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension (see section 4.5).

Combination with the most potent of the CYP3A4 inhibitors (eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (see section 4.5).

Patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).

The safety of sildenafil has not been studied in the following sub-groups of patients and its use is therefore contraindicated:

Severe hepatic impairment,

Recent history of stroke or myocardial infarction,

Severe hypotension (blood pressure < 90/50 mmHg) at initiation.

4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of Revatio has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension (functional class IV). If the clinical situation deteriorates, therapies that are recommended at the severe stage of the disease (eg, epoprostenol) should be considered (see section 4.2). The benefit-risk balance of sildenafil has not been established in patients assessed to be at WHO functional class I pulmonary arterial hypertension.

Studies with sildenafil have been performed in forms of pulmonary arterial hypertension related to primary (idiopathic), connective tissue disease associated or congenital heart disease associated forms of PAH (see section 5.1). The use of sildenafil in other forms of PAH is not recommended.

In the long term paediatric extension study, an increase in deaths was observed in patients administered doses higher than the recommended dose. Therefore, doses higher than the recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see also sections 4.2 and 5.1).

Retinitis pigmentosa

The safety of sildenafil has not been studied in patients with known hereditary degenerative retinal disorders such as *retinitis pigmentosa* (a minority of these patients have genetic disorders of retinal phosphodiesterases) and therefore its use is not recommended.

Vasodilatory action

When prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether patients with certain underlying conditions could be adversely affected by sildenafil's mild to moderate vasodilatory effects, for example patients with hypotension, patients with fluid depletion, severe left ventricular outflow obstruction or autonomic dysfunction (see section 4.4).

Cardiovascular risk factors

In post-marketing experience with sildenafil for male erectile dysfunction, serious cardiovascular events, including myocardial infarction, unstable angina, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular haemorrhage, transient ischaemic attack, hypertension and hypotension have been reported in temporal association with the use of sildenafil. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many events were reported to occur during or shortly after sexual intercourse and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to these factors or to other factors.

Priapism

Sildenafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

Prolonged erections and priapism have been reported with sildenafil in post-marketing experience. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result (see section 4.8).

Vaso-occlusive crises in patients with sickle cell anaemia

Sildenafil should not be used in patients with pulmonary hypertension secondary to sickle cell anaemia. In a clinical study events of vaso-occlusive crises requiring hospitalisation were reported more commonly by patients receiving Revatio than those receiving placebo leading to the premature termination of this study.

Visual events

Cases of visual defects have been reported spontaneously in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors. Cases of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, a rare condition, have been reported spontaneously and in an observational study in connection with the intake of sildenafil and other PDE5 inhibitors (see section 4.8). In the event of any sudden visual defect, the treatment should be stopped immediately and alternative treatment should be considered (see section 4.3).

Alpha-blockers

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.5). In order to minimise the potential for developing postural hypotension, patients should be haemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

Bleeding disorders

Studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside *in vitro*. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration. Therefore sildenafil should be administered to these patients only after careful benefit-risk assessment.

Vitamin K antagonists

In pulmonary arterial hypertension patients, there may be a potential for increased risk of bleeding when sildenafil is initiated in patients already using a Vitamin K antagonist, particularly in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease.

Veno-occlusive disease

No data are available with sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with pulmonary veno-occlusive disease. However, cases of life threatening pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclin) when used in those patients. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when sildenafil is administered in patients with pulmonary hypertension, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered.

Fructose intolerance

The powder contains sorbitol. Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.

Use of sildenafil with bosentan

The efficacy of sildenafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.5 and 5.1).

Concomitant use with other PDE5 inhibitors

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitor products, including Viagra, has not been studied in PAH patients and such concomitant use is not recommended (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on sildenafil

In vitro studies

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance. For dose recommendations, see sections 4.2 and 4.3.

In vivo studies

Co-administration of oral sildenafil and intravenous epoprostenol has been evaluated (see sections 4.8 and 5.1).

The efficacy and safety of sildenafil co-administered with other treatments for pulmonary arterial hypertension (eg, ambrisentan, iloprost) has not been studied in controlled clinical trials. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

The safety and efficacy of sildenafil when co-administered with other PDE5 inhibitors has not been studied in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.4).

Population pharmacokinetic analysis of pulmonary arterial hypertension clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance and/or an increase of oral bioavailability when co-administered with CYP3A4 substrates and the combination of CYP3A4 substrates and beta-blockers. These were the only factors with a statistically significant impact on sildenafil pharmacokinetics in patients with pulmonary arterial hypertension. The exposure to sildenafil in patients on CYP3A4 substrates and CYP3A4 substrates plus beta-blockers was 43 % and 66 % higher, respectively, compared to patients not receiving these classes of medicines. Sildenafil exposure was 5-fold higher at a dose of 80 mg three times a day compared to the exposure at a dose of 20 mg three times a day. This concentration range covers the increase in sildenafil exposure observed in specifically designed drug interaction studies with CYP3A4 inhibitors (except with the most potent of the CYP3A4 inhibitors eg, ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

CYP3A4 inducers seemed to have a substantial impact on the pharmacokinetics of sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients, which was confirmed in the *in-vivo* interaction study with CYP3A4 inducer bosentan.

Co-administration of bosentan (a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly of CYP2C19) 125 mg twice daily with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63 % decrease of sildenafil AUC. A population pharmacokinetic analysis of sildenafil data from adult PAH patients in clinical trials including a 12 week study to assess the efficacy and safety of oral sildenafil 20 mg three times a day when added to a stable dose of bosentan (62.5 mg – 125 mg twice a day) indicated a decrease in sildenafil exposure with bosentan co-administration, similar to that observed in healthy volunteers (see sections 4.4 and 5.1).

Efficacy of sildenafil should be closely monitored in patients using concomitant potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's wort and rifampicine.

Co-administration of the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300 % (4-fold) increase in sildenafil C_{max} and a 1,000 % (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/ml, compared to approximately 5 ng/ml when sildenafil was administered alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. Based on these pharmacokinetic results co-administration of sildenafil with ritonavir is contraindicated in pulmonary arterial hypertension patients (see section 4.3).

Co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1200 mg three times a day) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140 % increase in sildenafil C_{max} and a 210 % increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics. For dose recommendations, see section 4.2.

When a single 100 mg dose of sildenafil was administered with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily for 5 days), there was a 182 % increase in sildenafil systemic exposure (AUC). For dose recommendations, see section 4.2. In healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC, C_{max} , T_{max} , elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its principal circulating metabolite. No dose adjustment is required. Cimetidine (800 mg), a cytochrome P450 inhibitor and a non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56 % increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers. No dose adjustment is required.

The most potent of the CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have effects similar to ritonavir (see section 4.3). CYP3A4 inhibitors like clarithromycin, telithromycin and nefazodone are expected to have an effect in between that of ritonavir and CYP3A4 inhibitors like saquinavir or erythromycin, a seven-fold increase in exposure is assumed. Therefore dose adjustments are recommended when using CYP3A4 inhibitors (see section 4.2).

The population pharmacokinetic analysis in pulmonary arterial hypertension patients suggested that co-administration of beta-blockers in combination with CYP3A4 substrates might result in an additional increase in sildenafil exposure compared with administration of CYP3A4 substrates alone.

Grapefruit juice is a weak inhibitor of CYP3A4 gut wall metabolism and may give rise to modest increases in plasma levels of sildenafil. No dose adjustment is required but the concomitant use of sildenafil and grapefruit juice is not recommended.

Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminium hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

Co-administration of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg) did not affect the pharmacokinetics of sildenafil.

Nicorandil is a hybrid of potassium channel activator and nitrate. Due to the nitrate component it has the potential to have serious interaction with sildenafil (see section 4.3).

Effects of sildenafil on other medicinal products

In vitro studies

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

There are no data on the interaction of sildenafil and non-specific phosphodiesterase inhibitors such as theophylline or dipyridamole.

In vivo studies

No significant interactions were shown when sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolised by CYP2C9.

Sildenafil had no significant effect on atorvastatin exposure (AUC increased 11 %), suggesting that sildenafil does not have a clinically relevant effect on CYP3A4.

No interactions were observed between sildenafil (100 mg single dose) and acenocoumarol.

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetyl salicylic acid (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effects of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 80 mg/dl.

In a study of healthy volunteers sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 50 % increase in bosentan AUC (125 mg twice daily). A population pharmacokinetic analysis of data from a study of adult PAH patients on background bosentan therapy (62.5 mg - 125 mg twice a day) indicated an increase (20% (95% CI: 9.8 - 30.8)) of bosentan AUC with co-administration of steady-state sildenafil (20 mg three times a day) of a smaller magnitude than seen in healthy volunteers when co-administered with 80 mg sildenafil three times a day (see sections 4.4 and 5.1).

In a specific interaction study, where sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients, there was an additional reduction on supine systolic blood pressure of 8 mmHg. The corresponding additional reduction in supine diastolic blood pressure was 7 mmHg. These additional blood pressure reductions were of a similar magnitude to those seen when sildenafil was administered alone to healthy volunteers.

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine systolic and diastolic blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, respectively, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively were observed. When sildenafil and doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and lightheadedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in susceptible individuals (see section 4.4).

Sildenafil (100 mg single dose) did not affect the steady state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitor saquinavir, which is a CYP3A4 substrate/inhibitor.

Consistent with its known effects on the nitric oxide/cGMP pathway (see section 5.1), sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of nitrates, and its co-administration with nitric oxide donors or nitrates in any form is therefore contraindicated (see section 4.3).

Riociguat: Preclinical studies showed additive systemic blood pressure lowering effect when PDE5 inhibitors were combined with riociguat. In clinical studies, riociguat has been shown to augment the hypotensive effects of PDE5 inhibitors. There was no evidence of favourable clinical effect of the combination in the population studied. Concomitant use of riociguat with PDE5 inhibitors, including sildenafil, is contraindicated (see section 4.3).

Sildenafil had no clinically significant impact on the plasma levels of oral contraceptives (ethinylloestradiol 30 µg and levonorgestrel 150 µg).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential and contraception in males and females

Due to lack of data on effects of Revatio in pregnant women, Revatio is not recommended for women of childbearing potential unless also using appropriate contraceptive measures.

Pregnancy

There are no data from the use of sildenafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy and embryonal/foetal development. Studies in animals have shown toxicity with respect to postnatal development (see section 5.3).

Due to lack of data, Revatio should not be used in pregnant women unless strictly necessary.

Breast-feeding

It is not known whether sildenafil enters the breast milk. Revatio should not be administered to breast-feeding mothers.

Fertility

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Revatio has moderate influence on the ability to drive and use machines.

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they might be affected by Revatio, before driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the pivotal placebo-controlled study of Revatio in pulmonary arterial hypertension, a total of 207 patients were randomized to and treated with 20 mg, 40 mg, or 80 mg TID doses of Revatio and 70 patients were randomized to placebo. The duration of treatment was 12 weeks. The overall frequency of discontinuation in sildenafil treated patients at doses of 20 mg, 40 mg and 80 mg TID was 2.9 %, 3.0 % and 8.5 % respectively, compared to 2.9 % with placebo. Of the 277 subjects treated in the pivotal study, 259 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg three times a day (4 times the recommended dose of 20 mg three times a day) were administered and after 3 years 87 % of 183 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In a placebo-controlled study of Revatio as an adjunct to intravenous epoprostenol in pulmonary arterial hypertension, a total of 134 patients were treated with Revatio (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day as tolerated) and epoprostenol, and 131 patients were treated with placebo and epoprostenol. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuations in sildenafil/epoprostenol treated patients due to adverse events was 5.2 % compared to 10.7 % in the placebo/epoprostenol treated patients. Newly reported adverse reactions, which occurred more frequently in the sildenafil/ epoprostenol group, were ocular hyperaemia, vision blurred, nasal congestion, night sweats, back pain and dry mouth. The known adverse reactions headache, flushing, pain in extremity and oedema were noted in a higher frequency in sildenafil/epoprostenol treated patients compared to placebo/epoprostenol treated patients. Of the subjects who completed the initial study, 242 entered a long-term extension study. Doses up to 80 mg TID were administered and after 3 years 68 % of 133 patients on study treatment were receiving Revatio 80 mg TID.

In the two-placebo controlled studies adverse events were generally mild to moderate in severity. The most commonly reported adverse reactions that occurred (greater or equal to 10 %) on Revatio compared to placebo were headache, flushing, dyspepsia, diarrhoea and pain in extremity.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions which occurred in > 1 % of Revatio-treated patients and were more frequent (> 1 % difference) on Revatio in the pivotal study or in the Revatio combined data set of both the placebo-controlled studies in pulmonary arterial hypertension, at doses of 20, 40 or 80 mg TID are listed in the table below by class and frequency grouping (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to < 1/10), uncommon ($\geq 1/1000$ to $\leq 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Reports from post-marketing experience are included in italics.

MedDRA system organ class (V.14.0)	Adverse reaction
Infections and infestations	
Common	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastroenteritis
Blood and lymphatic system disorders	
Common	anaemia
Metabolism and nutrition disorders	
Common	fluid retention
Psychiatric disorders	
Common	insomnia, anxiety
Nervous system disorders	
Very common	headache
Common	migraine, tremor, paraesthesia, burning sensation, hypoaesthesia
Eye disorders	
Common	retinal haemorrhage, visual impairment, vision blurred, photophobia, chromatopsia, cyanopsia, eye irritation, ocular hyperaemia
Uncommon	visual acuity reduced, diplopia, abnormal sensation in eye
Not known	<i>Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinal vascular occlusion*, Visual field defect*</i>
Ear and labyrinth disorders	
Common	vertigo
Not known	<i>sudden hearing loss</i>
Vascular disorders	
Very common	flushing
Not known	<i>hypotension</i>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	epistaxis, cough, nasal congestion
Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea, dyspepsia
Common	gastritis, gastrooesophageal reflux disease, haemorrhoids, abdominal distension, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	alopecia, erythema, night sweats

Not known	<i>rash</i>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	pain in extremity
Common	myalgia, back pain
Renal and urinary disorders	
Uncommon	haematuria
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	penile haemorrhage, haemospermia, gynaecomastia
Not known	<i>priapism, erection increased</i>
General disorders and administration site conditions	
Common	pyrexia

*These adverse events/reactions have been reported in patients taking sildenafil for the treatment of male erectile dysfunction (MED).

Paediatric population

In the placebo-controlled study of Revatio in patients 1 to 17 years of age with pulmonary arterial hypertension, a total of 174 patients were treated three times a day with either low (10 mg in patients > 20 kg; no patients ≤ 20 kg received the low dose), medium (10 mg in patients ≥ 8-20 kg; 20 mg in patients ≥ 20-45 kg; 40 mg in patients > 45 kg) or high dose (20 mg in patients ≥ 8-20 kg; 40 mg in patients ≥ 20-45 kg; 80 mg in patients > 45 kg) regimens of Revatio and 60 were treated with placebo.

The adverse reactions profile seen in this paediatric study was generally consistent with that in adults (see table above). The most common adverse reactions that occurred (with a frequency ≥ 1 %) in Revatio patients (combined doses) and with a frequency > 1 % over placebo patients were pyrexia, upper respiratory tract infection (each 11.5%), vomiting (10.9%), erection increased (including spontaneous penile erections in male subjects) (9.0%), nausea, bronchitis (each 4.6%), pharyngitis (4.0%), rhinorrhoea (3.4%), and pneumonia, rhinitis (each 2.9%).

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects on active sildenafil therapy continued on the same treatment regimen, while those in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment.

The most common adverse reactions reported across the duration of the short-term and long-term studies were generally similar to those observed in the short-term study. Adverse reactions reported in >10% of 229 subjects treated with sildenafil (combined dose group, including 9 patients that did not continue into the long-term study) were upper respiratory infection (31%), headache (26%), vomiting (22%), bronchitis (20%), pharyngitis (18%), pyrexia (17%), diarrhoea (15%), and influenza, epistaxis (12% each). Most of these adverse reactions were considered mild to moderate in severity.

Serious adverse events were reported in 94 (41%) of the 229 subjects receiving sildenafil. Of the 94 subjects reporting a serious adverse event, 14/55 (25.5%) subjects were in the low dose group, 35/74 (47.3%) in the medium dose group, and 45/100 (45%) in the high dose group. The most common serious adverse events that occurred with a frequency ≥ 1 % in sildenafil patients (combined doses) were pneumonia (7.4%), cardiac failure, pulmonary hypertension (each 5.2%), upper respiratory tract infection (3.1%), right ventricular failure, gastroenteritis (each 2.6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonia, pulmonary arterial hypertension (each 2.2%), chest pain, dental caries (each 1.7%), and cardiogenic shock, gastroenteritis viral, urinary tract infection (each 1.3%).

The following serious adverse events were considered to be treatment related, enterocolitis, convulsion, hypersensitivity, stridor, hypoxia, neurosensory deafness and ventricular arrhythmia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

In single dose volunteer studies of doses up to 800 mg, adverse reactions were similar to those seen at lower doses, but the incidence rates and severities were increased. At single doses of 200 mg the incidence of adverse reactions (headache, flushing, dizziness, dyspepsia, nasal congestion, and altered vision) was increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and not eliminated in the urine.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Drugs used in erectile dysfunction, ATC code: G04BE03

Mechanism of action

Sildenafil is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) specific phosphodiesterase type 5 (PDE5), the enzyme that is responsible for degradation of cGMP. Apart from the presence of this enzyme in the corpus cavernosum of the penis, PDE5 is also present in the pulmonary vasculature. Sildenafil, therefore, increases cGMP within pulmonary vascular smooth muscle cells resulting in relaxation. In patients with pulmonary arterial hypertension this can lead to vasodilation of the pulmonary vascular bed and, to a lesser degree, vasodilatation in the systemic circulation.

Pharmacodynamic effects

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. Its effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases. There is a 10-fold selectivity over PDE6 which is involved in the phototransduction pathway in the retina. There is an 80-fold selectivity over PDE1, and over 700-fold over PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 and 11. In particular, sildenafil has greater than 4,000-fold selectivity for PDE5 over PDE3, the cAMP-specific phosphodiesterase isoform involved in the control of cardiac contractility.

Sildenafil causes mild and transient decreases in systemic blood pressure which, in the majority of cases, do not translate into clinical effects. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with systemic hypertension the mean change from baseline in systolic and diastolic blood pressure was a decrease of 9.4 mm Hg and 9.1 mm Hg respectively. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension lesser effects in blood pressure reduction were observed (a reduction in both systolic and diastolic pressure of 2 mm Hg). At the recommended dose of 20 mg three times a day no reductions in systolic or diastolic pressure were seen.

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg in healthy volunteers produced no clinically relevant effects on ECG. After chronic dosing of 80 mg three times a day to patients with pulmonary arterial hypertension no clinically relevant effects on the ECG were reported.

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (> 70 % stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7 % and 6 % respectively compared to

baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9 %. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries.

Mild and transient differences in colour discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 1 hour following a 100 mg dose, with no effects evident after 2 hours post-dose. The postulated mechanism for this change in colour discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. Sildenafil has no effect on visual acuity or contrast sensitivity. In a small size placebo-controlled study of patients with documented early age-related macular degeneration (n = 9), sildenafil (single dose, 100 mg) demonstrated no significant changes in visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, colour discrimination simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

Clinical efficacy and safety

Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension (PAH)

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 278 patients with primary pulmonary hypertension, PAH associated with connective tissue disease, and PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Patients were randomised to one of four treatment groups: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg or sildenafil 80 mg, three times a day. Of the 278 patients randomised, 277 patients received at least 1 dose of study drug. The study population consisted of 68 (25 %) men and 209 (75 %) women with a mean age of 49 years (range: 18-81 years) and baseline 6-minute walk test distance between 100 and 450 metres inclusive (mean: 344 metres). 175 patients (63 %) included were diagnosed with primary pulmonary hypertension, 84 (30 %) were diagnosed with PAH associated with connective tissue disease and 18 (7 %) of the patients were diagnosed with PAH following surgical repair of congenital heart lesions. Most patients were WHO Functional Class II (107/277, 39 %) or III (160/277, 58 %) with a mean baseline 6 minute walking distance of 378 meters and 326 meters respectively; fewer patients were Class I (1/277, 0.4 %) or IV (9/277, 3 %) at baseline. Patients with left ventricular ejection fraction < 45 % or left ventricular shortening fraction < 0.2 were not studied.

Sildenafil (or placebo) was added to patients' background therapy which could have included a combination of anticoagulation, digoxin, calcium channel blockers, diuretics or oxygen. The use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted as add-on therapy, and neither was arginine supplementation. Patients who previously failed bosentan therapy were excluded from the study.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 12 in 6-minute walk distance (6MWD). A statistically significant increase in 6MWD was observed in all 3 sildenafil dose groups compared to those on placebo. Placebo corrected increases in 6MWD were 45 metres (p < 0.0001), 46 metres (p < 0.0001) and 50 metres (p < 0.0001) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. There was no significant difference in effect between sildenafil doses. For patients with a baseline 6MWD < 325 m improved efficacy was observed with higher doses (placebo-corrected improvements of 58 metres, 65 metres and 87 metres for 20 mg, 40 mg and 80 mg doses TID, respectively).

When analysed by WHO functional class, a statistically significant increase in 6MWD was observed in the 20 mg dose group. For class II and class III, placebo corrected increases of 49 metres (p = 0.0007) and 45 metres (p = 0.0031) were observed respectively.

The improvement in 6MWD was apparent after 4 weeks of treatment and this effect was maintained at weeks 8 and 12. Results were generally consistent in subgroups according to aetiology (primary and connective tissue disease-associated PAH), WHO functional class, gender, race, location, mean PAP and PVRI.

Patients on all sildenafil doses achieved a statistically significant reduction in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and pulmonary vascular resistance (PVR) compared to those on placebo.

Placebo-corrected treatment effects with mPAP were -2.7 mmHg ($p = 0.04$), -3.0 mmHg ($p = 0.01$) and -5.1 mmHg ($p < 0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID respectively. Placebo-corrected treatment effects with PVR were -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0.0017$) and -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0.0001$) for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID, respectively. The percent reduction at 12 weeks for sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID in PVR (11.2 %, 12.9 %, 23.3 %) was proportionally greater than the reduction in systemic vascular resistance (SVR) (7.2 %, 5.9 %, 14.4 %). The effect of sildenafil on mortality is unknown.

A greater percentage of patients on each of the sildenafil doses (i.e. 28 %, 36 % and 42 % of subjects who received sildenafil 20 mg, 40 mg and 80 mg TID doses, respectively) showed an improvement by at least one WHO functional class at week 12 compared to placebo (7 %). The respective odds ratios were 2.92 ($p=0.0087$), 4.32 ($p=0.0004$) and 5.75 ($p<0.0001$).

Long-term survival data in naive population

Patients enrolled into the pivotal study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 87 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 207 patients were treated with Revatio in the pivotal study, and their long term survival status was assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 96 %, 91 % and 82 %, respectively. Survival in patients of WHO functional class II at baseline at 1, 2 and 3 years was 99 %, 91 %, and 84 % respectively, and for patients of WHO functional class III at baseline was 94 %, 90 %, and 81 %, respectively.

Efficacy in adult patients with PAH (when used in combination with epoprostenol)

A randomised, double-blind, placebo controlled study was conducted in 267 patients with PAH who were stabilised on intravenous epoprostenol. The PAH patients included those with Primary Pulmonary Arterial Hypertension (212/267, 79 %) and PAH associated with connective tissue disease (55/267, 21 %). Most patients were WHO Functional Class II (68/267, 26 %) or III (175/267, 66 %); fewer patients were Class I (3/267, 1 %) or IV (16/267, 6 %) at baseline; for a few patients (5/267, 2 %), the WHO Functional Class was unknown. Patients were randomised to placebo or sildenafil (in a fixed titration starting from 20 mg, to 40 mg and then 80 mg, three times a day as tolerated) when used in combination with intravenous epoprostenol.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance. There was a statistically significant benefit of sildenafil compared to placebo in 6-minute walk distance. A mean placebo corrected increase in walk distance of 26 metres was observed in favour of sildenafil (95 % CI: 10.8, 41.2) ($p = 0.0009$). For patients with a baseline walking distance ≥ 325 metres, the treatment effect was 38.4 metres in favour of sildenafil; for patients with a baseline walking distance < 325 metres, the treatment effect was 2.3 metres in favour of placebo. For patients with primary PAH, the treatment effect was 31.1 metres compared to 7.7 metres for patients with PAH associated with connective tissue disease. The difference in results between these randomisation subgroups may have arisen by chance in view of their limited sample size.

Patients on sildenafil achieved a statistically significant reduction in mean Pulmonary Arterial Pressure (mPAP) compared to those on placebo. A mean placebo-corrected treatment effect of -3.9 mmHg was observed in favour of sildenafil (95 % CI: -5.7, -2.1) ($p = 0.00003$). Time to clinical worsening was a secondary endpoint as defined as the time from randomisation to the first occurrence of a clinical worsening event (death, lung transplantation, initiation of bosentan therapy, or clinical deterioration requiring a change in epoprostenol therapy). Treatment with sildenafil significantly delayed the time to clinical worsening of PAH compared to placebo ($p = 0.0074$). 23 subjects experienced clinical worsening events in the placebo group (17.6 %) compared with 8 subjects in the sildenafil group (6.0 %).

Long-term Survival Data in the background epoprostenol study

Patients enrolled into the epoprostenol add-on therapy study were eligible to enter a long term open label extension study. At 3 years 68 % of the patients were receiving a dose of 80 mg TID. A total of 134 patients were treated with Revatio in the initial study, and their long term survival status was

assessed for a minimum of 3 years. In this population, Kaplan-Meier estimates of 1, 2 and 3 year survival were 92 %, 81 % and 74 %, respectively.

Efficacy and safety in adult patients with PAH (when used in combination with bosentan)

A randomized, double-blind, placebo controlled study was conducted in 103 clinically stable subjects with PAH (WHO FC II and III) who were on bosentan therapy for a minimum of three months. The PAH patients included those with Primary PAH, and PAH associated with connective tissue disease. Patients were randomized to placebo or sildenafil (20 mg three times a day) in combination with bosentan (62.5-125 mg twice a day). The primary efficacy endpoint was the change from baseline at Week 12 in 6MWD. The results indicate that there is no significant difference in mean change from baseline on 6MWD observed between sildenafil (20 mg three times a day) and placebo (13.62 m (95% CI: -3.89 to 31.12) and 14.08 m (95% CI: -1.78 to 29.95), respectively).

Differences in 6MWD were observed between patients with primary PAH and PAH associated with connective tissue disease. For subjects with primary PAH (67 subjects), mean changes from baseline were 26.39 m (95% CI: 10.70 to 42.08) and 11.84 m (95% CI: -8.83 to 32.52) for the sildenafil and placebo groups, respectively. However, for subjects with PAH associated with connective tissue disease (36 subjects) mean changes from baseline were -18.32 m (95% CI: -65.66 to 29.02) and 17.50 m (95% CI: -9.41 to 44.41) for the sildenafil and placebo groups, respectively.

Overall, the adverse events were generally similar between the two treatment groups (sildenafil plus bosentan vs. bosentan alone), and consistent with the known safety profile of sildenafil when used as monotherapy (see sections 4.4 and 4.5).

Paediatric population

A total of 234 subjects aged 1 to 17 years were treated in a randomized, double-blind, multi-centre, placebo controlled parallel group, dose ranging study. Subjects (38 % male and 62 % female) had a body weight \geq 8 kg, and had primary pulmonary hypertension (PPH) [33 %], or PAH secondary to congenital heart disease [systemic-to-pulmonary shunt 37 %, surgical repair 30 %]. In this trial, 63 of 234 (27 %) patients were $<$ 7 years old (sildenafil low dose = 2; medium dose = 17; high dose = 28; placebo = 16) and 171 of 234 (73 %) patients were 7 years or older (sildenafil low dose = 40; medium dose = 38; and high dose = 49; placebo = 44). Most subjects were WHO Functional Class I (75/234, 32 %) or II (120/234, 51 %) at baseline; fewer patients were Class III (35/234, 15 %) or IV (1/234, 0.4 %); for a few patients (3/234, 1.3 %), the WHO Functional Class was unknown.

Patients were naïve for specific PAH therapy and the use of prostacyclin, prostacyclin analogues and endothelin receptor antagonists was not permitted in the study, and neither was arginine supplementation, nitrates, alpha-blockers and potent CYP450 3A4 inhibitors.

The primary objective of the study was to assess the efficacy of 16 weeks of chronic treatment with oral sildenafil in paediatric subjects to improve exercise capacity as measured by the Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in subjects who were developmentally able to perform the test, n = 115). Secondary endpoints included haemodynamic monitoring, symptom assessment, WHO functional class, change in background treatment, and quality of life measurements.

Subjects were allocated to one of three sildenafil treatment groups, low (10 mg), medium (10-40 mg) or high dose (20-80 mg) regimens of Revatio given three times a day, or placebo. Actual doses administered within a group were dependent on body weight (see Section 4.8). The proportion of subjects receiving supportive medicinal products at baseline (anticoagulants, digoxin, calcium channel blockers, diuretics and/or oxygen) was similar in the combined sildenafil treatment group (47.7 %) and the placebo treatment group (41.7 %).

The primary endpoint was the placebo-corrected percentage change in peak VO_2 from baseline to week 16 assessed by CPET in the combined dose groups (Table 2). A total of 106 out of 234 (45 %) subjects were evaluable for CPET, which comprised those children \geq 7 years old and developmentally able to perform the test. Children $<$ 7 years (sildenafil combined dose = 47; placebo = 16) were

evaluable only for the secondary endpoints. Mean baseline peak volume of oxygen consumed (VO_2) values were comparable across the sildenafil treatment groups (17.37 to 18.03 ml/kg/min), and slightly higher for the placebo treatment group (20.02 ml/kg/min). The results of the main analysis (combined dose groups versus placebo) were not statistically significant ($p = 0.056$) (see Table 2). The estimated difference between the medium sildenafil dose and placebo was 11.33 % (95 % CI: 1.72 to 20.94) (see Table 2).

Table 2: Placebo corrected % change from baseline in peak VO_2 by active treatment group

Treatment group	Estimated difference	95 % Confidence interval
Low dose (n=24)	3.81	-6.11, 13.73
Medium dose (n=26)	11.33	1.72, 20.94
High dose (n=27)	7.98	-1.64, 17.60
Combined dose groups (n=77)	7.71 ($p = 0.056$)	-0.19, 15.60

n=29 for placebo group

Estimates based on ANCOVA with adjustments for the covariates baseline peak VO_2 , etiology and weight group

Dose related improvements were observed with pulmonary vascular resistance index (PVRI) and mean pulmonary arterial pressure (mPAP). The sildenafil medium and high dose groups both showed PVRI reductions compared to placebo, of 18 % (95 %CI: 2 % to 32 %) and 27 % (95 %CI: 14 % to 39 %), respectively; whilst the low dose group showed no significant difference from placebo (difference of 2 %). The sildenafil medium and high dose groups displayed mPAP changes from baseline compared to placebo, of -3.5 mmHg (95 %CI: -8.9, 1.9) and -7.3 mmHg (95 %CI: -12.4, -2.1), respectively; whilst the low dose group showed little difference from placebo (difference of 1.6 mmHg). Improvements were observed with cardiac index with all three sildenafil groups over placebo, 10 %, 4 % and 15 % for the low, medium and high dose groups respectively.

Significant improvements in functional class were demonstrated only in subjects on sildenafil high dose compared to placebo. Odds ratios for the sildenafil low, medium and high dose groups compared to placebo were 0.6 (95 % CI: 0.18, 2.01), 2.25 (95 % CI: 0.75, 6.69) and 4.52 (95 % CI: 1.56, 13.10), respectively.

Long term extension data

Of the 234 paediatric subjects treated in the short-term, placebo-controlled study, 220 subjects entered the long-term extension study. Subjects who had been in the placebo group in the short-term study were randomly reassigned to sildenafil treatment; subjects weighing ≤ 20 kg entered the medium or high dose groups (1:1), while subjects weighing > 20 kg entered the low, medium or high dose groups (1:1:1). Of the total 229 subjects who received sildenafil, there were 55, 74, and 100 subjects in the low, medium and high dose groups, respectively. Across the short-term and long-term studies, the overall duration of treatment from start of double-blind for individual subjects ranged from 3 to 3129 days. By sildenafil treatment group, median duration of sildenafil treatment was 1696 days (excluding the 5 subjects who received placebo in double-blind and were not treated in the long-term extension study).

Kaplan-Meier estimates of survival at 3 years in patients > 20 kg in weight at baseline were 94 %, 93 % and 85 % in the low, medium and high dose groups, respectively; for patients ≤ 20 kg in weight at baseline, the survival estimates were 94 % and 93 % for subjects in the medium and high dose groups respectively (see sections 4.4 and 4.8).

During the conduct of the study, there were a total of 42 deaths reported, whether on treatment or reported as part of the survival follow-up. 37 deaths occurred prior to a decision taken by the Data

Monitoring Committee to down titrate subjects to a lower dosage, based on an observed mortality imbalance with increasing sildenafil doses. Among these 37 deaths, the number (%) of deaths was 5/55 (9.1%), 10/74 (13.5%), and 22/100 (22%) in the sildenafil low, medium, and high dose groups, respectively. An additional 5 deaths were reported subsequently. The causes of deaths were related to PAH. Higher than recommended doses should not be used in paediatric patients with PAH (see sections 4.2 and 4.4).

Peak VO_2 was assessed 1 year after the start of the placebo-controlled study. Of those sildenafil treated subjects developmentally able to perform the CPET 59/114 subjects (52 %) had not shown any deterioration in Peak VO_2 from start of sildenafil. Similarly 191 of 229 subjects (83 %) who had received sildenafil had either maintained or improved their WHO Functional Class at 1 year assessment.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Revatio in newborns with pulmonary arterial hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Sildenafil is rapidly absorbed. Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state. The mean absolute oral bioavailability is 41 % (range 25-63 %). After oral three times a day dosing of sildenafil, AUC and C_{max} increase in proportion with dose over the dose range of 20-40 mg. After oral doses of 80 mg three times a day a more than dose proportional increase in sildenafil plasma levels has been observed. In pulmonary arterial hypertension patients, the oral bioavailability of sildenafil after 80 mg three times a day was on average 43 % (90 % CI: 27 % -60 %) higher compared to the lower doses.

When sildenafil is taken with food, the rate of absorption is reduced with a mean delay in T_{max} of 60 minutes and a mean reduction in C_{max} of 29 % however, the extent of absorption was not significantly affected (AUC decreased by 11 %).

Distribution

The mean steady state volume of distribution (V_{ss}) for sildenafil is 105 l, indicating distribution into the tissues. After oral doses of 20 mg three times a day, the mean maximum total plasma concentration of sildenafil at steady state is approximately 113 ng/ml. Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are approximately 96 % bound to plasma proteins. Protein binding is independent of total drug concentrations.

Biotransformation

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes. The major circulating metabolite results from N-demethylation of sildenafil. This metabolite has a phosphodiesterase selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50 % that of the parent drug. The N-desmethyl metabolite is further metabolised, with a terminal half-life of approximately 4 h. In patients with pulmonary arterial hypertension, plasma concentrations of N-desmethyl metabolite are approximately 72 % those of sildenafil after 20 mg three times a day dosing (translating into a 36 % contribution to sildenafil's pharmacological effects). The subsequent effect on efficacy is unknown.

Elimination

The total body clearance of sildenafil is 41 l/h with a resultant terminal phase half-life of 3-5 h. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as metabolites predominantly in the faeces (approximately 80 % of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13 % of administered oral dose).

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90 % higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40 %.

Renal insufficiency

In volunteers with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30-80 ml/min), the pharmacokinetics of sildenafil were not altered after receiving a 50 mg single oral dose. In volunteers with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min), sildenafil clearance was reduced, resulting in mean increases in AUC and C_{\max} of 100 % and 88 % respectively compared to age-matched volunteers with no renal impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 200 % and 79 % respectively in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

Hepatic insufficiency

In volunteers with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A and B) sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85 %) and C_{\max} (47 %) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment. In addition, N-desmethyl metabolite AUC and C_{\max} values were significantly increased by 154 % and 87 %, respectively in cirrhotic subjects compared to subjects with normal hepatic function. The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function have not been studied.

Population pharmacokinetics

In patients with pulmonary arterial hypertension, the average steady state concentrations were 20-50 % higher over the investigated dose range of 20–80 mg three times a day compared to healthy volunteers. There was a doubling of the C_{\min} compared to healthy volunteers. Both findings suggest a lower clearance and/or a higher oral bioavailability of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension compared to healthy volunteers.

Paediatric population

From the analysis of the pharmacokinetic profile of sildenafil in patients involved in the paediatric clinical trials, body weight was shown to be a good predictor of drug exposure in children. Sildenafil plasma concentration half-life values were estimated to range from 4.2 to 4.4 hours for a range of 10 to 70 kg of body weight and did not show any differences that would appear as clinically relevant. C_{\max} after a single 20 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 49, 104 and 165 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. C_{\max} after a single 10 mg sildenafil dose administered PO was estimated at 24, 53 and 85 ng/ml for 70, 20 and 10 kg patients, respectively. T_{\max} was estimated at approximately 1 hour and was almost independent from body weight.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

In pups of rats which were pre- and postnatally treated with 60 mg/kg sildenafil, a decreased litter size, a lower pup weight on day 1 and a decreased 4-day survival were seen at exposures which were approximately fifty times the expected human exposure at 20 mg three times a day. Effects in non-clinical studies were observed at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

There were no adverse reactions, with possible relevance to clinical use, seen in animals at clinically relevant exposure levels which were not also observed in clinical studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder for oral suspension:

Sorbitol
Citric acid anhydrous
Sucralose
Sodium citrate
Xanthan gum
Titanium dioxide (E171)
Sodium benzoate (E211)
Silica, colloidal anhydrous

Grape flavour:

Maltodextrin
Grape juice concentrate
Gum acacia
Pineapple juice concentrate
Citric acid anhydrous
Natural flavouring

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

After reconstitution, the oral suspension is stable for 30 days.

6.4 Special precautions for storage

Powder

Do not store above 30°C.
Store in the original package in order to protect from moisture.

Oral suspension

Store below 30°C or in refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

One 125 ml amber glass bottle (with a polypropylene screw cap) contains 32.27 g of powder for oral suspension.

Once reconstituted the bottle contains 112 ml of oral suspension, of which 90 ml is intended for dosing and administration.

Pack size: 1 bottle

Each pack also contains a polypropylene measuring cup (graduated to indicate 30 ml), polypropylene oral dosing syringe (3 ml) with HDPE plunger and a LDPE press-in bottle adaptor.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

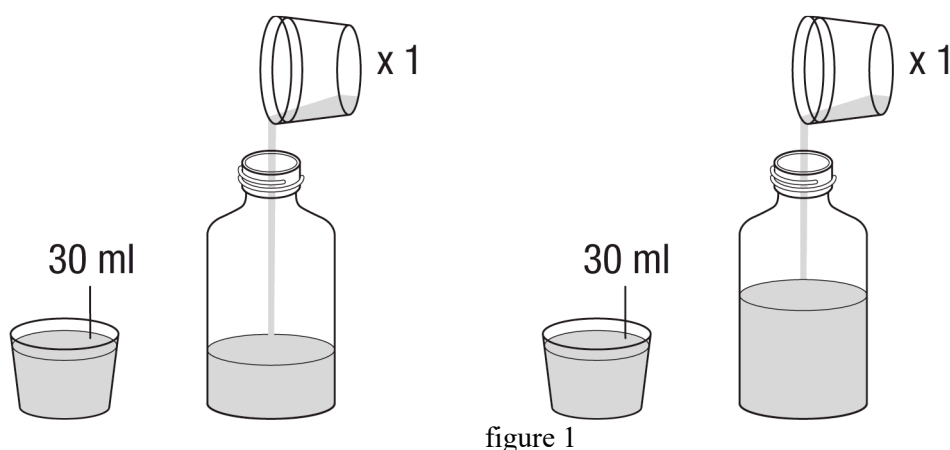
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

It is recommended that a pharmacist constitutes Revatio oral suspension prior to its dispensing to the patient.

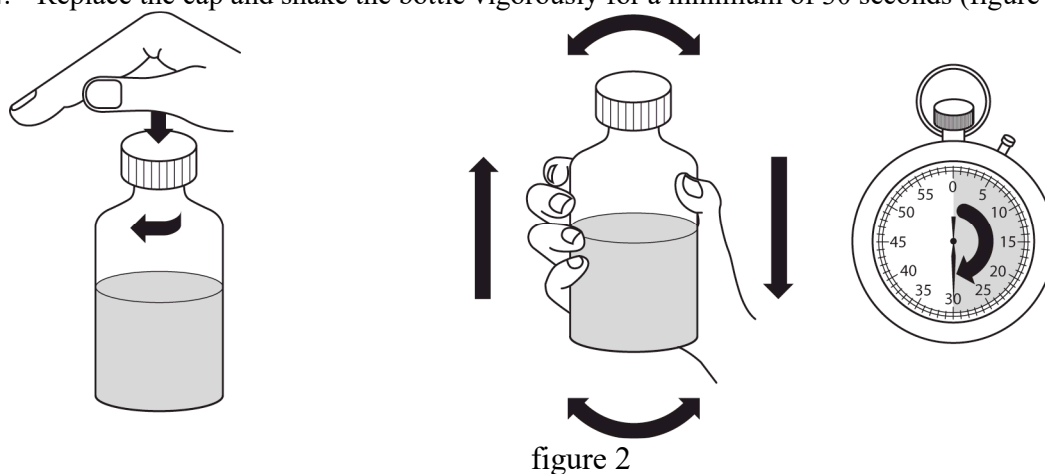
Reconstitution instructions

Note: A total volume of 90 ml (3 x 30 ml) of water irrespective of the dose to be taken should be used to reconstitute the contents of the bottle

1. Tap the bottle to release the powder.
2. Remove the cap.
3. Measure 30 ml of water by filling the measuring cup (included in the carton) to the marked line then pour the water into the bottle. Using the cup measure another 30 ml of water and add this to the bottle (figure 1).



4. Replace the cap and shake the bottle vigorously for a minimum of 30 seconds (figure 2).



5. Remove the cap.

6. Using the cup measure another 30 ml of water and add this to the bottle. You should always add a total of 90 ml (3 x 30 ml) of water irrespective of the dose you are taking (figure 3).

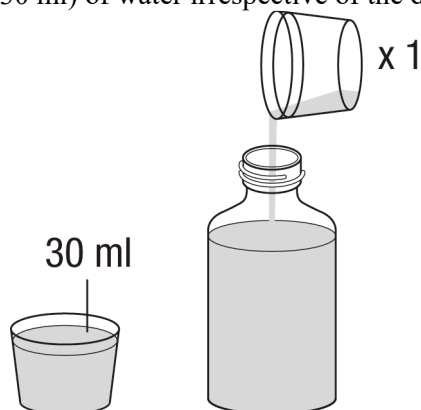


figure 3

7. Replace the cap and shake the bottle vigorously for a minimum of 30 seconds (figure 4).

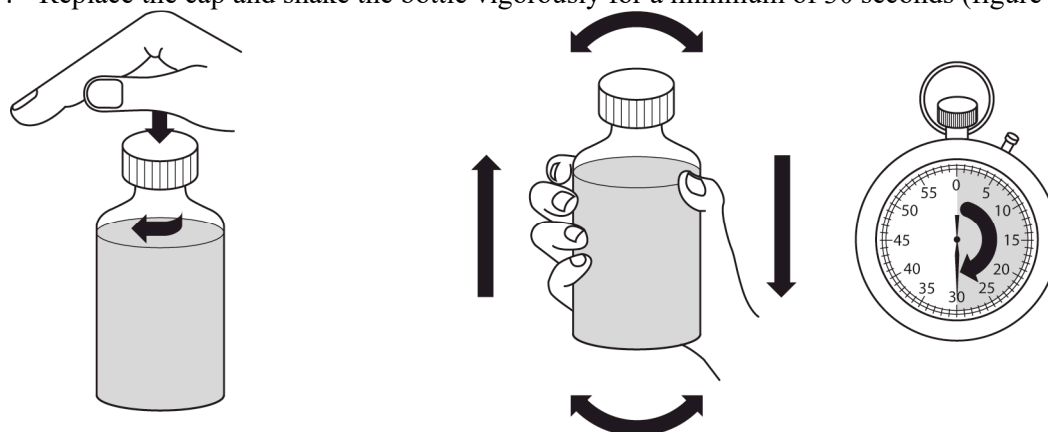


figure 4

8. Remove the cap.
9. Press the bottle adaptor into the neck of the bottle (as shown on figure 5 below). The adaptor is provided so that you can fill the oral dosing syringe with medicine from the bottle. Replace the cap on the bottle.

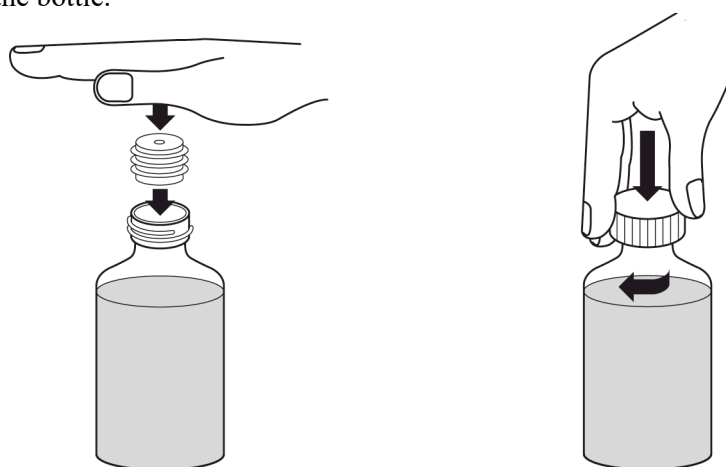


figure 5

10. When constituted the powder provides a white grape flavoured oral suspension. Write the date of expiry of the constituted oral suspension on the bottle label (the date of expiry of the

constituted oral suspension is 30 days from the date of constitution). Any unused oral suspension should be discarded or returned to your pharmacist after this date.

Instructions for use

1. Shake the closed bottle of constituted oral suspension vigorously for a minimum of 10 seconds before use. Remove the cap (figure 6).

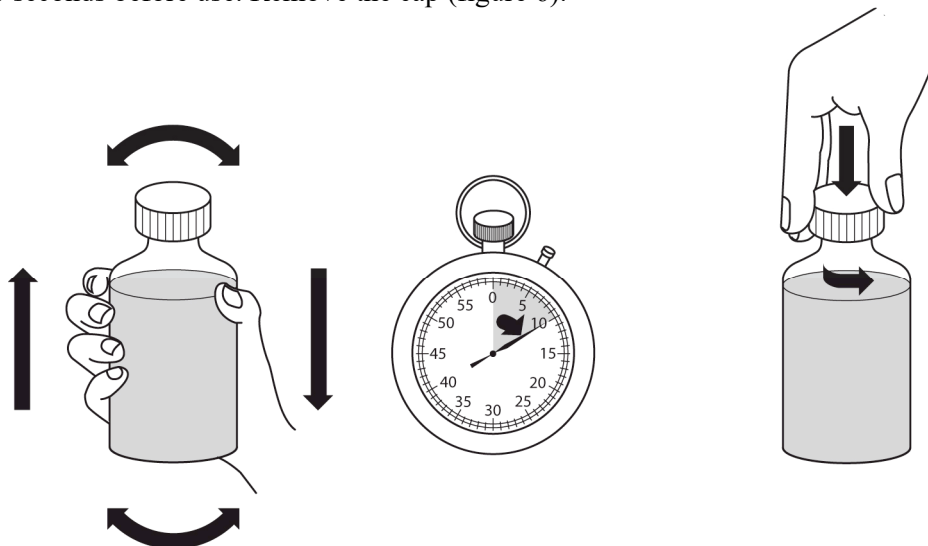


figure 6

2. While the bottle is upright, on a flat surface, insert the tip of the oral dosing syringe into the adaptor (figure 7).

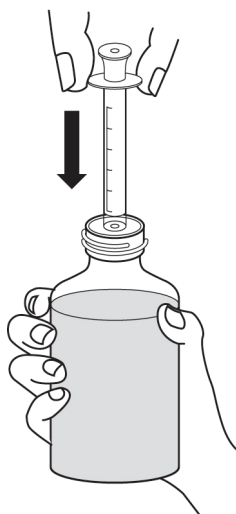


figure 7

3. Turn the bottle upside down while holding the oral dosing syringe in place. Slowly pull back the plunger of the oral dosing syringe to the graduation mark that marks the dose for you (withdrawing 1 ml provides a 10 mg dose, withdrawing 2 ml provides a 20 mg dose). To measure the dose accurately, the top edge of the plunger should be lined up with the appropriate graduated mark on the oral dosing syringe (figure 8).

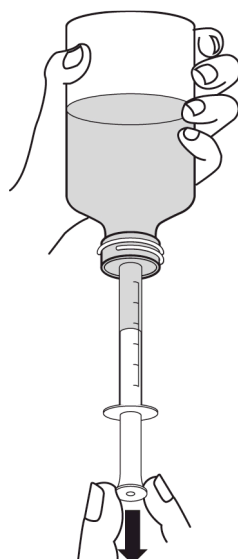


figure 8

4. If large bubbles can be seen, slowly push the plunger back into the syringe. This will force the medicine back into the bottle. Repeat step 3 again.
5. Turn the bottle back upright with the oral dosing syringe still in place. Remove the oral dosing syringe from the bottle.
6. Put the tip of the oral dosing syringe into the mouth. Point the tip of the oral dosing syringe towards the inside of the cheek. SLOWLY push down the plunger of the oral dosing syringe. Do not squirt the medicine out quickly. If the medicine is to be given to a child, make sure the child is sitting, or is held, upright before giving the medicine (figure 9).

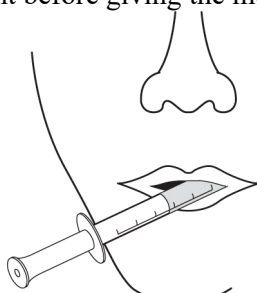


figure 9

7. Replace the cap on the bottle, leaving the bottle adaptor in place. Wash the oral dosing syringe as instructed below.

Cleaning and storing the syringe:

1. The syringe should be washed after each dose. Pull the plunger out of the syringe and wash both parts in water.
2. Dry the two parts. Push the plunger back in to the syringe. Keep it in a clean safe place with the medicine.

Once reconstituted, the oral suspension should only be administered using the oral dosing syringe supplied with each pack. Refer to the patient leaflet for more detailed instructions for use.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/318/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 October 2005

Date of latest renewal: 23 September 2010

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

欧州製品特性概要の 1～3 項，4.1 項～4.9 項の和訳を以下に示す。

1. 販売名

レバチオ 20 mg フィルムコート錠

2. 成分および組成

1 フィルムコート錠に（クエン酸塩として）シルデナフィル 20 mg を含有する。

作用が既知の添加剤

1 錠中にラクトース 0.7 mg も含有する。

添加剤の詳細な一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠

上面に「PFIZER」，下面に「RVT 20」と印字された白色，円形，両凸フィルムコート錠

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

成人

WHO 機能分類クラス II および III の症状を有する成人患者における運動耐容能の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療。有効性は，原発性肺高血圧症および結合組織疾患（CTD）を合併する肺高血圧症にて示されている。

小児

1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者の治療。原発性肺高血圧症および先天性心疾患による肺高血圧症患者において，運動耐容能や血行動態が改善し，有効性が認められている。（5.1 項参照）。

4.2. 用法・用量

投与の開始と観察は PAH の治療経験のある医師のみが行うこと。本剤の投与にかかわらず症状の悪化がみられた場合は，代替療法を考慮すること。

用量

成人

推奨用量は，20 mg を 1 日 3 回投与である。医師は，服薬を忘れた患者には可及的速やかに 1 回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合，2 回分を一度に服用しないこと。

小児患者 (1～17 歳)

1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg を 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg を 1 日 3 回投与である。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない (4.4 項および 5.1 項も参照)。20 mg 錠は、10 mg を 1 日 3 回投与すべき患者に対して使用してはならない。体重 20 kg 以下、または錠剤を嚥下できない低年齢の患者に対して他の剤形が市販されている。

他の薬剤を投与中の患者

概して、用量調節は必ずベネフィットとリスクを慎重に評価してから実施すること。エリスロマイシンやサキナビルなどの CYP3A4 阻害薬を投与中の患者に対してシルデナフィルを併用投与する場合、20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。より強い CYP3A4 阻害薬であるクラリスロマイシン、テリスロマイシンおよび nefazodone と併用投与する場合、20 mg 1 日 1 回投与への減量が推奨される。最も強い CYP3A4 阻害薬とシルデナフィルを併用投与する場合、4.3 項を参照のこと。CYP3A4 誘導薬と併用投与する場合、シルデナフィルの用量調節が必要な場合がある (4.5 項参照)。

特別な集団高齢者 (65 歳以上)

高齢患者における用量調節は不要である。6 分間の歩行距離で評価した臨床的有効性は高齢患者では低下する可能性がある。

腎機能障害

重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) を含む腎機能障害患者における初期の用量調節は不要である。投与の忍容性が不良であった場合に限り、ベネフィットとリスクを慎重に評価した後に 20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。

肝機能障害

肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 A および B) における初期の用量調節は不要である。投与の忍容性が不良であった場合に限り、ベネフィットとリスクを慎重に評価した後に 20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。

重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) に本剤を投与してはならない (4.3 項参照)。

小児患者

1 歳未満の小児における本剤の安全性および有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与の中止

限られたデータから本剤の投与を漸減することなく中止しても PAH の悪化はみられないことが示唆されている。しかし、中止により突然臨床状態が悪化する可能性を避けるため、段階的な減量を検討すること。中止期間中はモニタリングを強化することを推奨する。

用法

本剤は経口投与に限る。錠剤は食事とは無関係に約 6～8 時間間隔で服用する。

4.3. 禁忌

6.1 項に記載の有効成分または添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者。

硝酸薬は降圧作用を有することから、一酸化窒素供与薬（亜硝酸アミルなど）または硝酸薬との併用投与（5.1 項参照）。

症候性低血圧を起こすことがあることから、リオシグアトなどのグアニル酸シクラーゼ刺激剤とシルデナフィルを含むホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬の併用投与（4.5 項参照）。

最も強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど）との併用投与（4.5 項参照）。

過去の PDE5 阻害薬曝露との関連性の有無にかかわらず、非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）により片眼に視力低下が認められる患者（4.4 項参照）。

以下の部分集団ではシルデナフィルの安全性を検討していないため、本剤を投与してはならない：

重度の肝機能障害を有する患者

脳卒中または心筋梗塞の最近の既往歴を有する患者

開始時に重度の低血圧（90/50 mmHg 未満）を有する患者

4.4. 警告および使用上の注意

重度の PAH（WHO 機能分類クラス IV）患者における本剤の有効性は確立されていない。臨床状態が悪化する場合、疾患の重度の段階で推奨される治療（エポプロステノールなど）を検討すること（4.2 項参照）。WHO 機能分類クラス I の PAH と評価された患者では、シルデナフィルのベネフィットとリスクのバランスは確立されていない。

原発性（特発性）PAH、CTD を合併する PAH または先天性心疾患を合併する PAH 患者を対象として、シルデナフィルの試験を実施している（5.1 項参照）。その他の分類の PAH に対するシルデナフィルの投与は推奨されない。

小児を対象とした長期継続投与試験では、推奨用量を超える投与を受けた患者で死亡の増加が認められた。したがって、PAH の小児患者には推奨用量を超える用量を投与しないこと（4.2 項および 5.1 項も参照）。

色素性網膜炎

色素性網膜炎（少数の患者は網膜 PDE の遺伝的疾患を有する）などの既知の遺伝的網膜変性疾患を有する患者ではシルデナフィルの安全性を検討していないため、投与は推奨されない。

血管拡張作用

シルデナフィルを処方する際、医師は特定の基礎疾患を有する患者（低血圧、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害など）がシルデナフィルの軽度から中等度の血管拡張作用によって悪影響を受ける可能性を慎重に検討すること（4.4 項参照）。

心血管危険因子

勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、不安定狭心症、心突然死、心室性不整脈、脳血管出血、一過性脳虚血発作、高血圧、低血圧などの重篤な心血管系事象がシルデナフィル投与と時間的に関連して報告されている。これらの多くが心血管系の危険因子を有している患者であった。多くの事象が、性行為中または性行為直後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与直後に認められたものもあった。これらの事象について、これらの因子の組み合わせまたは他の因子に直接関連するかどうかを判定することはできない。

持続勃起症

陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病など）のある患者または持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病など）のある患者に対してはシルデナフィルを慎重に投与すること。

シルデナフィルの市販後データでは、勃起の延長および持続勃起症が報告されている。勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、患者は直ちに医師の診断を受けること。持続勃起症に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷または勃起機能を永続的に損なうことがある（4.8 項参照）。

鎌状赤血球貧血患者における血管閉塞

鎌状赤血球貧血に続発した肺高血圧症患者にはシルデナフィルを投与しないこと。臨床試験では、入院を要する血管閉塞がプラセボよりも本剤を投与した患者で多く報告され、試験を早期に中止した。

視覚障害

シルデナフィルや他の PDE5 阻害薬の投与に関連して、視覚障害が自発的に報告されている。シルデナフィルや他の PDE5 阻害薬の投与に関連して、自発報告または観察研究において、まれな疾患である NAION が報告されている（4.8 項参照）。突然視力障害が発現する場合、速やかに投与を中止し、代替治療を検討すること（4.3 項参照）。

α遮断薬

α 遮断薬投与中の患者にシルデナフィルを併用投与すると、影響を受けやすい患者では症候性低血圧が発現することがあるため注意が必要である（4.5 項参照）。起立性低血圧の発現を最小限に抑えるため、シルデナフィルを投与する前に α 遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。医師は起立性低血圧の症状が発現した場合、何をすべきか患者に指導すること。

出血性疾患

ヒト血小板を用いた試験では、シルデナフィルが *in vitro* でニトロプルシドナトリウムの血小板凝集抑制作用を増強することが示されている。出血性疾患または活動性消化性潰瘍のある患者に対するシルデナフィルの投与に関する安全性情報は得られていない。したがって、このような患者に対してシルデナフィルを投与する場合は必ず事前にベネフィットとリスクを慎重に評価すること。

ビタミン K 拮抗薬

ビタミン K 拮抗薬投与中の患者、特に CTD に続発した PAH 患者にシルデナフィルの投与を開始した場合、出血の危険性が高まる可能性がある。

静脈閉塞性疾患

肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を伴う肺高血圧症患者に対するシルデナフィルのデータは得られていない。しかし、このような患者に血管拡張薬（主にプロスタサイクリン）を投与した際に、生命を脅かす肺水腫が報告されている。したがって、肺高血圧症患者に対するシルデナフィル投与時に肺水腫の徴候が認められる場合、関連する PVOD の可能性を考慮すること。

ガラクトース不耐症

フィルムコート錠にはラクトース一水和物が含まれている。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース-ガラクトース吸収不良症を有する患者には本剤を投与しないこと。

ボセンタンとシルデナフィルの併用投与

ボセンタン投与中の患者におけるシルデナフィルの有効性は確立されていない（4.5 項および 5.1 項参照）。

他の PDE5 阻害薬との併用投与

PAH 患者におけるシルデナフィルとバイアグラなどの他の PDE5 阻害薬との併用投与に関する安全性および有効性については検討されていないため、併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

4.5. 薬物相互作用

他の薬剤がシルデナフィルに及ぼす影響

In vitro 試験

シルデナフィルは主にシトクロム P450 (CYP) 3A4 (主要経路) および 2C9 (副次経路) によって代謝される。したがって、これらのアイソザイムの阻害薬はシルデナフィルのクリアランスを低下させ、またこれらのアイソザイムの誘導薬はシルデナフィルのクリアランスを上昇させる可能性がある。推奨用量については、4.2 項および 4.3 項を参照のこと。

In vivo 試験

シルデナフィル経口投与とエポプロステノール静脈内投与の併用について評価した (4.8 項および 5.1 項参照)。

比較対照試験では、他の PAH 治療薬 (アンブリセンタン、イロprost など) と併用投与したシルデナフィルの有効性および安全性については検討していない。したがって、このような薬剤と併用投与する際は注意が必要である。

PAH 患者において、他の PDE5 阻害薬と併用投与したシルデナフィルの有効性および安全性については検討していない (4.4 項参照)。

PAH の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、CYP3A4 基質との併用投与時および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与時にシルデナフィルのクリアランスが低下し、経口投与時のシルデナフィルのバイオアベイラビリティが増加することが示された。CYP3A4 基質および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与は、PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態に統計的に有意な影響を及ぼす唯一の因子であった。CYP3A4 基質および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与を受けた患者におけるシルデナフィルの曝露量は、これらの薬剤の投与を受けなかった患者と比較してそれぞれ 43% および 66% 高値を示した。80 mg 1 日 3 回投与時のシルデナフィルの曝露量は、20 mg 1 日 3 回投与時よりも 5 倍高値を示し、実施した CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用試験で認められたシルデナフィルの曝露量の増加はこの 5 倍以内の増加であった (ただし、最も強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルを除く)。

CYP3A4 誘導薬であるボセンタンとの in vivo 相互作用試験結果から、CYP3A4 誘導薬は PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態に大きな影響を及ぼすと考えられる。

健康被験者を対象に、シルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与とボセンタン 125 mg 1 日 2 回投与 (CYP3A4 および CYP2C9 の中程度の誘導薬、CYP2C19 の誘導薬の可能性もあり) を 6 日間併用投与したところ、定常状態時のシルデナフィルの AUC が 63% 低下した。ボセンタン (62.5～125 mg 1 日 2 回投与) 継続投与中の成人 PAH 患者を対象にシルデナフィル 20 mg 1 日 3 回併用経口投与したときの有効性および安全性を評価した 12 週の臨床試験を含む臨床試験から得られたシルデナフィルのデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、ボセンタンと併用投与したときのシルデナフィルの曝露量は健康被験者での検討時と同程度の減少を示した (4.4 項および 5.1 項参照)。

強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート、リファンピシンなど）を併用投与中の患者では、シルデナフィルの有効性を慎重にモニタリングすること。

HIV プロテアーゼ阻害薬で、極めて強い P450 阻害薬であるリトナビル（500 mg 1 日 2 回投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} は 300%（4 倍）上昇し、シルデナフィルの血漿中 AUC は 1000%（11 倍）増加した。投与 24 時間後のシルデナフィルの血漿中濃度は、単独投与時は約 5 ng/mL であったのに対し、併用投与時は約 200 ng/mL であった。これは、広範囲の P450 基質に対するリトナビルの顕著な影響と一致している。これらの薬物動態の結果に基づき、PAH 患者におけるシルデナフィルとリトナビルの併用投与は禁忌とする（4.3 項参照）。

HIV プロテアーゼ阻害薬で CYP3A4 阻害薬であるサキナビル（1200 mg 1 日 3 回投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} は 140%（2.4 倍）上昇し、シルデナフィル AUC は 210%（3.1 倍）増加した。シルデナフィルはサキナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。推奨用量については、4.2 項を参照のこと。

中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回、5 日間投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの全身曝露量（AUC）は 182%（約 2.8 倍）増加した。推奨用量については、4.2 項を参照のこと。男性健康被験者では、アジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回、3 日間投与）がシルデナフィルまたはその血中主要代謝物の AUC、 C_{max} 、 T_{max} 、消失速度定数または消失半減期に及ぼす影響は認められなかった。以上よりアジスロマイシンとの併用時に用量調節は不要である。健康被験者において CYP 阻害薬で非特異的な CYP3A4 阻害薬であるシメチジン（800 mg）とシルデナフィル（50 mg）を併用投与したところ、シルデナフィルの血漿中濃度が 56%（約 1.6 倍）上昇した。以上よりシメチジンとの併用時に用量調節は不要である。

ケトコナゾールやイトラコナゾールなどの最も強い CYP3A4 阻害薬は、リトナビルと類似した作用を示すと考えられる（4.3 項参照）。クラリスロマイシン、テリスロマイシン、nefazodone などの CYP3A4 阻害薬は、リトナビルとサキナビルやエリスロマイシンなどの CYP3A4 阻害薬の中間の作用を示すと考えられ、曝露量は 7 倍に増加すると予想される。したがって、CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合には用量調節が推奨される（4.2 項参照）。

PAH 患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、 β 遮断薬および CYP3A4 基質と併用投与すると、CYP3A4 基質単独併用投与時と比較して、シルデナフィルの曝露量がさらに増加する可能性が示唆された。

グレープフルーツジュースは腸管での代謝における CYP3A4 阻害作用は弱く、グレープフルーツジュースによりシルデナフィルの血漿中濃度が上昇する可能性はわずかであると考えられる。用量調節は不要であるが、シルデナフィルとグレープフルーツジュースの併用は推奨されない。

制酸薬（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム）の単回投与はシルデナフィルのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の併用投与により、シルデナフィルの薬物動態への影響は認められなかった。

ニコランジルはカリウムチャネル活性剤と硝酸塩を合成した製剤である。硝酸塩を成分として含有しているため、シルデナフィルと重篤な相互作用を引き起こす可能性がある（4.3 項参照）。

シルデナフィルが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro 試験

シルデナフィルの CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 および 3A4 に対する阻害作用は弱い（IC₅₀ >150 µmol）。

シルデナフィルとテオフィリン、ジピリダモールなどの非特異的 PDE 阻害薬の相互作用に関するデータはない。

In vivo 試験

CYP2C9 によって代謝されるトルブタミド（250 mg）またはワルファリン（40 mg）とシルデナフィル（50 mg）を併用投与した際、重大な相互作用は認められなかった。

シルデナフィルによるアトルバスタチンの曝露量に対する重大な影響は認められなかったことから（AUC が 11%増加），シルデナフィルは CYP3A4 に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆される。

シルデナフィル（100 mg 単回投与）とアセノクマロール間で相互作用は認められなかった。

シルデナフィル（50 mg）はアセチルサリチル酸（150 mg）によって引き起こされる出血時間の延長を増強しなかった。

シルデナフィル（50 mg）は血中最高アルコール濃度の平均値が 80 mg/dL の健康被験者において、アルコールによる降圧作用を増強しなかった。

健康被験者を対象とした試験において、定常状態時のシルデナフィル（80 mg 1 日 3 回投与）はボセンタン AUC（125 mg 1 日 2 回投与）を 50%増加させた。ボセンタン標準療法（62.5～125 mg 1 日 2 回投与）中の成人 PAH 患者を対象とした試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態時のシルデナフィル（20 mg 1 日 3 回投与）と併用したときのボセンタンの AUC の増加の程度〔20%（95% CI：9.8, 30.8）〕は、健康被験者にシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与と併用した際よりも小さかった（4.4 項および 5.1 項参照）。

高血圧患者にシルデナフィル（100 mg）をアムロジピンと併用投与した薬物相互作用試験では、臥位の収縮期血圧がさらに 8 mmHg 低下した。臥位の拡張期血圧はさらに 7 mmHg 低下した。このようなさらなる血圧低下の程度は、健康被験者へのシルデナフィル単独投与時と同程度であった。

ドキサゾシンとの薬物相互作用試験（3 試験）では、ドキサゾシン投与で症状が安定している良性前立腺肥大症患者に対してα遮断薬であるドキサゾシン（4 mg または 8 mg）およびシルデナ

フィル（25, 50 または 100 mg）を同時に併用投与した。この試験対象集団では、臥位の収縮期血圧および拡張期血圧がそれぞれ平均 7/7, 9/5 および 8/4 mmHg 低下した。立位の血圧はそれぞれ平均 6/6, 11/4 および 4/5 mmHg 低下した。症候性の体位性低血圧が発現した患者の報告はまれであった。これらの報告には浮動性めまいや頭部ふらふら感が含まれたが、失神の報告はなかった。α遮断薬投与中の患者にシルデナフィルを併用投与すると、影響を受けやすい患者では症候性低血圧が発現することがある（4.4 項参照）。

シルデナフィル（100 mg 単回投与）は、HIV プロテアーゼ阻害薬で CYP3A4 の基質であり阻害薬でもあるサキナビル[®]の定常状態時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

シルデナフィルで確認されている一酸化窒素・cGMP 経路への影響（5.1 項参照）と一致して、シルデナフィルは硝酸薬の降圧作用を増強させることが明らかにされていることから、本剤と一酸化窒素供与薬または硝酸薬を併用投与してはならない（4.3 項参照）。

リオシグアト：非臨床試験において、PDE5 阻害薬をリオシグアトと併用投与したところ、相加的な全身血圧低下作用が認められた。臨床試験では、リオシグアトは PDE5 阻害薬の降圧作用を増強することが明らかにされている。検討した集団において、この併用投与による好ましい臨床効果を示す所見は認められなかった。したがって、シルデナフィルを含む PDE5 阻害薬とリオシグアトを併用投与してはならない（4.3 項参照）。

シルデナフィルによる経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の血漿中濃度への臨床的に重要な影響は認められなかった。

小児

薬物相互作用試験は成人のみを対象に実施している。

4.6. 受胎能、妊娠、授乳婦等への影響

妊娠可能な女性および男女における避妊

妊婦における本剤の影響に関するデータがないため、適切な避妊法を実施しない限り、妊娠可能な女性に対する本剤の投与は推奨されない。

妊娠

妊婦におけるシルデナフィル投与のデータは得られていない。非臨床試験では、妊娠および胚・胎児発生に関して直接または間接的な有害作用は認められていない。非臨床試験では、出生後発生に関して毒性が認められている（5.3 項参照）。

データが得られていないため、必要性が確実な場合を除き、本剤を妊婦に投与してはならない。

授乳婦

シルデナフィルが母乳中へ移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に投与してはならない。

受胎能

非臨床データでは、受胎能に関する従来の試験に基づき、ヒトに対する特別な危険性は認められていない（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転、機械の操作

本剤は自動車の運転や機械の操作に中程度の影響を及ぼす。

シルデナフィルの臨床試験において浮動性めまいや視覚障害が報告されているので、自動車の運転や機械の操作を行う場合は注意すること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

PAH 患者を対象とした本剤のプラセボ対照主要試験において、207 例を本剤 20, 40 または 80 mg 1 日 3 回投与群、70 例をプラセボ群に無作為割り付けした。投与期間は 12 週間であった。シルデナフィル 20, 40 および 80 mg を 1 日 3 回投与した患者における全体の中止率はそれぞれ 2.9%, 3.0% および 8.5% であり、プラセボ群では 2.9% であった。主要試験で投与を受けた 277 例のうち、259 例が長期継続投与試験に移行した。最高 80 mg（推奨用量である 20 mg 1 日 3 回投与の 4 倍）を 1 日 3 回投与し、3 年後に治験薬の投与を継続した 183 例中 87% が本剤 80 mg 1 日 3 回投与を受けていた。

PAH 患者を対象として本剤をエポプロステノール静脈内投与と併用したプラセボ対照試験において、134 例に本剤（20 mg 1 日 3 回投与で開始し、忍容性が認められれば、40 mg 1 日 3 回投与、さらに 80 mg 1 日 3 回投与に増量）をエポプロステノールと併用投与し、131 例にプラセボをエポプロステノールと併用投与した。投与期間は 16 週間であった。シルデナフィル・エポプロステノール併用投与群における有害事象による全体の中止率は 5.2% であったのに対し、プラセボ・エポプロステノール併用投与群では 10.7% であった。新規に報告された副作用で、シルデナフィル・エポプロステノール併用投与群で発現頻度が高かったものは、眼充血、霧視、鼻閉、寝汗、背部痛および口内乾燥であった。既知の副作用（頭痛、潮紅、四肢痛および浮腫）は、プラセボ・エポプロステノール併用投与群よりシルデナフィル・エポプロステノール併用投与群で多く認められた。先行試験を完了した被験者のうち、242 例が長期継続投与試験に移行した。最高 80 mg を 1 日 3 回投与し、3 年後に治験薬の投与を継続した 133 例中 68% が本剤 80 mg 1 日 3 回投与を受けていた。

プラセボ対照試験 2 試験において認められた有害事象は概して軽度から中等度であった。プラセボ群より本剤群で発現頻度が高かった主な副作用（発現頻度 10% 以上）は、頭痛、潮紅、消化不良、下痢および四肢痛であった。

副作用の一覧表

主要試験または PAH 患者を対象としたプラセボ対照試験 2 試験における本剤の併合データセットで、20, 40 または 80 mg 1 日 3 回投与した本剤群の 1% 超で発現し、発現頻度が本剤群で高かった（1% 超の差）副作用の一覧を器官別大分類および発現頻度 [very common (10% 以上), common (1% 以上 10% 未満), uncommon (0.1% 以上 1% 未満) および頻度不明（現行データから推定で

きない)] 別に以下の表に示す。各発現頻度の分類内では、重篤性の高い順に副作用を示している。

市販後に報告された副作用はイタリック体で記載している。

MedDRA 器官別大分類 (v14.0)	副作用
感染症および寄生虫症 common	蜂巣炎, インフルエンザ, 気管支炎, 副鼻腔炎, 鼻炎, 胃腸炎
血液およびリンパ系障害 common	貧血
代謝および栄養障害 common	体液貯留
精神障害 common	不眠症, 不安
神経系障害 very common common	頭痛 片頭痛, 振戦, 錯感覚, 灼熱感, 感覚鈍麻
眼障害 common	網膜出血, 視力障害, 霧視, 羞明, 色視症, 青視症, 眼刺激, 眼充血
uncommon 頻度不明	視力低下, 複視, 眼の異常感 非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) *, 網膜血管閉塞*, 視野欠損*
耳および迷路障害 common 頻度不明	回転性めまい 突発性難聴
血管障害 very common 頻度不明	潮紅 低血圧
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 common	鼻出血, 咳嗽, 鼻閉
胃腸障害 very common common	下痢, 消化不良 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 痔核, 腹部膨満, 口内乾燥
皮膚および皮下組織障害 common 頻度不明	脱毛症, 紅斑, 寝汗 発疹
筋骨格系および結合組織障害 very common common	四肢痛 筋肉痛, 背部痛
腎および尿路障害 uncommon	血尿
生殖系および乳房障害 uncommon 頻度不明	陰茎出血, 血精液症, 女性化乳房 持続勃起症, 勃起増強
一般・全身障害および投与部位の状態 common	発熱

*これらの有害事象・副作用は、勃起不全治療のためシルデナフィルを服用した男性患者で報告されている。

小児患者

1～17歳のPAH患者を対象とした本剤のプラセボ対照試験において、174例に本剤の低用量(20 kg超の患者は10 mg, 20 kg以下の患者は0例)、中用量(8～20 kgの患者は10 mg, 20～45 kgの患者は20 mg, 45 kg超の患者は40 mg)または高用量(8～20 kgの患者は20 mg, 20～45 kgの患者は40 mg, 45 kg超の患者は80 mg)を1日3回投与し、60例にプラセボを投与した。

小児患者を対象とした試験で認められた副作用プロファイルは、概して成人と同程度であった(上表参照)。本剤群(すべての用量)で多く認められ(1%以上で発現)、発現頻度がプラセボ群より高かった(1%超)副作用は、発熱および上気道感染(各11.5%)、嘔吐(10.9%)、勃起増強(男児における自発陰茎勃起を含む)(9.0%)、悪心および気管支炎(各4.6%)、咽頭炎(4.0%)、鼻漏(3.4%)ならびに肺炎および鼻炎(各2.9%)であった。

短期間のプラセボ対照試験で投与を受けた小児被験者234例のうち、220例が長期継続投与試験に移行した。短期試験でシルデナフィル投与を受けた被験者は同じ投与方法で継続し、プラセボ群の被験者は再度シルデナフィル投与に無作為割り付けした。

短期試験および長期試験全体で報告された主な副作用は、概して短期試験で認められた副作用と類似していた。シルデナフィル投与を受けた229例(長期試験に移行しなかった9例を含むすべての用量群)の10%超で報告された副作用は、上気道感染(31%)、頭痛(26%)、嘔吐(22%)、気管支炎(20%)、咽頭炎(18%)、発熱(17%)、下痢(15%)ならびにインフルエンザおよび鼻出血(各12%)であった。これらの副作用のほとんどは軽度から中等度と判定された。

シルデナフィル投与を受けた229例中94例(41%)で重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象を報告した94例中、14/55例(25.5%)が低用量群、35/74例(47.3%)が中用量群、45/100例(45%)が高用量群であった。シルデナフィル群(すべての用量)で認められた(1%以上で発現)主な重篤な有害事象は、肺炎(7.4%)、心不全および肺高血圧症(各5.2%)、上気道感染(3.1%)、右室不全および胃腸炎(各2.6%)、失神、気管支炎、気管支肺炎およびPAH(各2.2%)、胸痛および齲歯(各1.7%)ならびに心原性ショック、ウイルス性胃腸炎および尿路感染(各1.3%)であった。

以下の重篤な有害事象は投与に関連すると判定された：腸炎、痙攣、過敏症、上気道性喘鳴、低酸素症、感音性難聴および心室性不整脈。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それによって医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には付録Vに記載されている各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

健康被験者に800 mgまで単回投与した試験において、認められた副作用は低用量投与時と類似していたが、発現頻度および重症度は上昇した。200 mgの単回投与時、副作用(頭痛、潮紅、浮動性めまい、消化不良、鼻閉および視覚障害)の発現頻度は上昇した。

過量投与が発生した場合，必要に応じて標準的な対症療法を実施すること。シルデナフィルは血漿タンパク結合率が高く，尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

1. 販売名

レバチオ 10 mg/mL ドライシロップ剤

2. 成分および組成

ドライシロップ剤は調整後 1 mL あたり (クエン酸塩として) シルデナフィル 10 mg を含有する。

調製したドライシロップ剤の 1 ボトル (112 mL) に (クエン酸塩として) シルデナフィル 1.12 g を含有する。

作用が既知の添加剤

シロップ液 1 mL あたりソルビトール 250 mg が含まれる。

添加剤の詳細な一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

ドライシロップ剤

白色～オフホワイトの粉末

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

成人

WHO 機能分類クラス II および III の症状を有する成人患者における運動耐容能の改善を目的とした肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療。有効性は、原発性肺高血圧症および結合組織疾患 (CTD) を合併する肺高血圧症にて示されている。

小児

1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者の治療。原発性肺高血圧症および先天性心疾患による肺高血圧症患者において、運動耐容能や血行動態が改善し、有効性が認められている。(5.1 項参照)。

4.2. 用法・用量

投与の開始と観察は PAH の治療経験のある医師のみが行うこと。本剤の投与にかかわらず症状の悪化がみられた場合は、代替療法を考慮すること。

用量

成人

推奨用量は、20 mg を 1 日 3 回投与である。医師は、服薬を忘れた患者には可及的速やかに 1 回分を服用しその後通常の服薬を継続するよう指導すること。服薬を忘れた場合、2 回分を一度に服用しないこと。

小児患者 (1～17 歳)

1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し、体重 20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 1 mL）を 1 日 3 回投与、体重 20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 2 mL）を 1 日 3 回投与である。小児 PAH 患者に対し、推奨用量を超える量を使用してはならない。（4.4 項および 5.1 項も参照）。

他の薬剤を投与中の患者

概して、用量調節は必ずベネフィットとリスクを慎重に評価してから実施すること。エリスロマイシンやサキナビルなどの CYP3A4 阻害薬を投与中の患者に対してシルデナフィルを併用投与する場合、20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。より強い CYP3A4 阻害薬であるクラリスロマイシン、テリスロマイシンおよび nefazodone と併用投与する場合、20 mg 1 日 1 回投与への減量が推奨される。最も強い CYP3A4 阻害薬とシルデナフィルを併用投与する場合、4.3 項を参照のこと。CYP3A4 誘導薬と併用投与する場合、シルデナフィルの用量調節が必要な場合がある（4.5 項参照）。

特別な集団

高齢者 (65 歳以上)

高齢者における用量調節は不要である。6 分間の歩行距離で評価した臨床的有効性は高齢患者では低下する可能性がある。

腎機能障害

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min）を含む腎機能障害患者における初期の用量調節は不要である。投与の忍容性が不良であった場合に限り、ベネフィットとリスクを慎重に評価した後に 20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。

肝機能障害

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A および B）における初期の用量調節は不要である。投与の忍容性が不良であった場合に限り、ベネフィットとリスクを慎重に評価した後に 20 mg 1 日 2 回投与への減量を考慮すること。

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に本剤を投与してはならない（4.3 項参照）。

小児患者

1 歳未満の小児における本剤の安全性および有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与の中止

限られたデータから本剤の投与を漸減することなく中止しても PAH の悪化はみられないことが示唆されている。しかし、中止により突然臨床状態が悪化する可能性を避けるため、段階的な減量を検討すること。中止期間中はモニタリングを強化することを推奨する。

用法

レバチオドライシロップ剤は経口投与に限る。調製したシロップ液（白色のグレープ味のシロップ液）は食事とは無関係に約 6～8 時間間隔で服用する。

所定の用量を引き抜く前に、ボトルを 10 秒以上しっかり振る。

投与前の本剤の調製に関する指示については、6.6 項を参照のこと。

4.3. 禁忌

6.1 項に記載の有効成分または添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者。

硝酸薬は降圧作用を有することから、一酸化窒素供与薬（亜硝酸アミルなど）または硝酸薬との併用投与（5.1 項参照）。

症候性低血圧を起こすことがあることから、リオシグアトなどのグアニル酸シクラーゼ刺激剤とシルデナフィルを含むホスホジエステラーゼ（PDE）5 阻害薬の併用投与（4.5 項参照）。

最も強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルなど）との併用投与（4.5 項参照）。

過去の PDE5 阻害薬曝露との関連性の有無にかかわらず、非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）により片眼に視力低下が認められる患者（4.4 項参照）。

以下の部分集団ではシルデナフィルの安全性を検討していないため、本剤を投与してはならない：

重度の肝機能障害を有する患者

脳卒中または心筋梗塞の最近の既往歴を有する患者

開始時に重度の低血圧（90/50 mmHg 未満）を有する患者

4.4. 警告および使用上の注意

重度の PAH（WHO 機能分類クラス IV）患者における本剤の有効性は確立されていない。臨床状態が悪化する場合、疾患の重度の段階で推奨される治療（エポプロステノールなど）を検討すること（4.2 項参照）。WHO 機能分類クラス I の PAH と評価された患者では、シルデナフィルのベネフィットとリスクのバランスは確立されていない。

原発性（特発性）PAH、CTD を合併する PAH または先天性心疾患を合併する PAH 患者を対象として、シルデナフィルの試験を実施している（5.1 項参照）。その他の分類の PAH に対するシルデナフィルの投与は推奨されない。

小児を対象とした長期継続投与試験では、推奨用量を超える投与を受けた患者で死亡の増加が認められた。したがって、PAHの小児患者には推奨用量を超える用量を投与しないこと（4.2 項および 5.1 項も参照）。

色素性網膜炎

色素性網膜炎（少数の患者は網膜 PDE の遺伝的疾患を有する）などの既知の遺伝的網膜変性疾患を有する患者ではシルデナフィルの安全性を検討していないため、投与は推奨されない。

血管拡張作用

シルデナフィルを処方する前に、医師は特定の基礎疾患を持つ患者（低血圧、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害など）がシルデナフィルの軽度から中等度の血管拡張作用により、悪影響を受ける可能性があるかどうか慎重に検討すること（4.4 項参照）。

心血管危険因子

勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、不安定狭心症、心突然死、心室性不整脈、脳血管出血、一過性脳虚血発作、高血圧、低血圧などの重篤な心血管系事象がシルデナフィル投与と時間的に関連して報告されている。これらの多くが心血管系の危険因子を有している患者であった。多くの事象が、性行為中または性行為直後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与直後に認められたものもあった。これらの事象について、これらの因子の組み合わせまたは他の因子に直接関連するかどうかを判定することはできない。

持続勃起症

陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病など）のある患者または持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球貧血、多発性骨髄腫、白血病など）のある患者に対してはシルデナフィルを慎重に投与すること。

シルデナフィルの市販後データでは、勃起の延長および持続勃起症が報告されている。勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、患者は直ちに医師の診断を受けること。持続勃起症に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷または勃起機能を永続的に損なうことがある（4.8 項参照）。

鎌状赤血球貧血患者における血管閉塞

鎌状赤血球貧血に続発した肺高血圧症患者にはシルデナフィルを投与しないこと。臨床試験では、入院を要する血管閉塞がプラセボよりも本剤を投与した患者で多く報告され、試験を早期に中止した。

視覚障害

シルデナフィルや他の PDE5 阻害薬の投与に関連して、視覚障害が自発的に報告されている。シルデナフィルや他の PDE5 阻害薬の投与に関連して、自発報告または観察研究において、まれな

疾患である NAION が報告されている（4.8 項参照）。突然視力障害が発現する場合、速やかに投与を中止し、代替治療を検討すること（4.3 項参照）。

α遮断薬

α遮断薬投与中の患者にシルデナフィルを併用投与すると、影響を受けやすい患者では症候性低血圧が発現することがあるため注意が必要である（4.5 項参照）。起立性低血圧の発現を最小限に抑えるため、シルデナフィルを投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。医師は起立性低血圧の症状が発現した場合、何をすべきか患者に指導すること。

出血性疾患

ヒト血小板を用いた試験では、シルデナフィルが *in vitro* でニトロプルシドナトリウムの血小板凝集抑制作用を増強することが示されている。出血性疾患または活動性消化性潰瘍のある患者に対するシルデナフィルの投与に関する安全性情報は得られていない。したがって、このような患者に対してシルデナフィルを投与する場合は必ず事前にベネフィットとリスクを慎重に評価すること。

ビタミン K 拮抗薬

ビタミン K 拮抗薬投与中の患者、特に CTD に続発した PAH 患者にシルデナフィルの投与を開始した場合、出血の危険性が高まることがある。

静脈閉塞性疾患

肺静脈閉塞性疾患（PVOD）を伴う肺高血圧症患者に対するシルデナフィルのデータは得られていない。しかし、このような患者に血管拡張薬（主にプロスタサイクリン）を投与した際に、生命を脅かす肺水腫が報告されている。したがって、肺高血圧症患者に対するシルデナフィル投与時に肺水腫の徴候が認められる場合、関連する PVOD の可能性を考慮すること。

フルクトース不耐症

粉末にはソルビトールが含まれる。まれな遺伝性疾患であるフルクトース不耐症の患者には本剤を投与してはならない。

ボセンタンとシルデナフィルの併用投与

ボセンタン投与中の患者におけるシルデナフィルの有効性は確立されていない（4.5 項および 5.1 項参照）。

他の PDE5 阻害薬との併用投与

PAH 患者におけるシルデナフィルとバイアグラなどの他の PDE5 阻害薬との併用投与に関する安全性および有効性については検討されていないため、併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。

4.5. 薬物相互作用

他の薬剤がシルデナフィルに及ぼす影響

In vitro 試験

シルデナフィルは主に CYP アイソフォーム 3A4（主要経路）および 2C9（副次経路）によって代謝される。したがって、これらのアイソザイムの阻害薬はシルデナフィルのクリアランスを低下させ、またこれらのアイソザイムの誘導薬はシルデナフィルのクリアランスを上昇させる可能性がある。推奨用量については、4.2 項および 4.3 項を参照のこと。

In vivo 試験

シルデナフィル経口投与とエポプロステノール静脈内投与の併用について評価した（4.8 項および 5.1 項参照）。

比較対照試験では、他の PAH 治療薬（アンブリセンタン、イロprostなど）と併用投与したシルデナフィルの有効性および安全性については検討していない。したがって、このような薬剤と併用投与する際は注意が必要である。

PAH 患者において、他の PDE5 阻害薬と併用投与したシルデナフィルの有効性および安全性については検討していない（4.4 項参照）。

PAH の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、CYP3A4 基質との併用投与時および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与時にシルデナフィルのクリアランスが低下し、経口投与時のシルデナフィルのバイオアベイラビリティが増加することが示された。CYP3A4 基質および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与は、PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態に統計的に有意な影響を及ぼす唯一の因子であった。CYP3A4 基質および CYP3A4 基質とβ遮断薬の併用投与を受けた患者におけるシルデナフィルの曝露量は、これらの薬剤の投与を受けなかった患者と比較してそれぞれ 43%および 66%高値を示した。80 mg 1 日 3 回投与時のシルデナフィルの曝露量は、20 mg 1 日 3 回投与時よりも 5 倍高値を示し、実施した CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用試験で認められたシルデナフィルの曝露量の増加はこの 5 倍以内の増加であった（ただし、最も強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビルを除く）。

CYP3A4 誘導薬であるボセンタンとの in vivo 相互作用試験結果から、CYP3A4 誘導薬は PAH 患者におけるシルデナフィルの薬物動態に大きな影響を及ぼすと考えられる。

健康被験者を対象に、シルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与とボセンタン 125 mg 1 日 2 回投与（CYP3A4 および CYP2C9 の中程度の誘導薬、CYP2C19 の誘導薬の可能性もあり）を 6 日間併用投与したところ、定常状態時のシルデナフィルの AUC が 63%低下した。ボセンタン（62.5～125 mg 1 日 2 回投与）継続投与中の成人 PAH 患者を対象にシルデナフィル 20 mg 1 日 3 回併用経口投与したときの有効性および安全性を評価した 12 週の臨床試験を含む臨床試験から得られたシルデナフィルのデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、ボセンタンと併用投与したときのシルデナフィルの曝露量は健康被験者での検討時と同程度の減少を示した（4.4 項および 5.1 項参照）。

強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート、リファンピシンなど）を併用投与中の患者では、シルデナフィルの有効性を慎重にモニタリングすること。

HIV プロテアーゼ阻害薬で、極めて強い P450 阻害薬であるリトナビル（500 mg 1 日 2 回投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} は 300%（4 倍）上昇し、シルデナフィルの血漿中 AUC は 1000%（11 倍）増加した。投与 24 時間後のシルデナフィルの血漿中濃度は、単独投与時は約 5 ng/mL であったのに対し、併用投与時は約 200 ng/mL であった。これは、広範囲の P450 基質に対するリトナビルの顕著な影響と一致している。これらの薬物動態の結果に基づき、PAH 患者におけるシルデナフィルとリトナビルの併用投与は禁忌とする（4.3 項参照）。

HIV プロテアーゼ阻害薬で CYP3A4 阻害薬であるサキナビル（1200 mg 1 日 3 回投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの C_{max} は 140%（2.4 倍）上昇し、シルデナフィル AUC は 210%（3.1 倍）増加した。シルデナフィルはサキナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかった。推奨用量については、4.2 項を参照のこと。

中程度の CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシン（500 mg 1 日 2 回、5 日間投与）を定常状態でシルデナフィル（100 mg 単回投与）と併用投与したところ、シルデナフィルの全身曝露量（AUC）は 182%（約 2.8 倍）増加した。推奨用量については、4.2 項を参照のこと。男性健康被験者では、アジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回、3 日間投与）がシルデナフィルまたはその血中主要代謝物の AUC、 C_{max} 、 T_{max} 、消失速度定数または消失半減期に及ぼす影響は認められなかった。以上よりアジスロマイシンとの併用時に用量調節は不要である。健康被験者において CYP 阻害薬で非特異的な CYP3A4 阻害薬であるシメチジン（800 mg）とシルデナフィル（50 mg）を併用投与したところ、シルデナフィルの血漿中濃度が 56%（約 1.6 倍）上昇した。以上よりシメチジンとの併用時に用量調節は不要である。

ケトコナゾールやイトラコナゾールなどの最も強い CYP3A4 阻害薬は、リトナビルと類似した作用を示すと考えられる（4.3 項参照）。クラリスロマイシン、テリスロマイシン、nefazodone などの CYP3A4 阻害薬は、リトナビルとサキナビルやエリスロマイシンなどの CYP3A4 阻害薬の中間の作用を示すと考えられ、曝露量は 7 倍に増加すると予想される。したがって、CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合には用量調節が推奨される（4.2 項参照）。

PAH 患者のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、 β 遮断薬および CYP3A4 基質と併用投与すると、CYP3A4 基質単独併用投与時と比較して、シルデナフィルの曝露量がさらに増加する可能性が示唆された。

グレープフルーツジュースは腸管での代謝における CYP3A4 阻害作用は弱く、グレープフルーツジュースによりシルデナフィルの血漿中濃度が上昇する可能性はわずかであると考えられる。用量調節は不要であるが、シルデナフィルとグレープフルーツジュースの併用は推奨されない。

制酸薬（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウム）の単回投与はシルデナフィルのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の併用投与により、シルデナフィルの薬物動態への影響は認められなかった。

ニコランジルはカリウムチャネル活性剤と硝酸塩を合成した製剤である。硝酸塩を成分として含有しているため、シルデナフィルと重篤な相互作用を引き起こす可能性がある（4.3 項参照）。

シルデナフィルが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro 試験

シルデナフィルの CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 および 3A4 に対する阻害作用は弱い（IC₅₀ >150 µmol）。

シルデナフィルとテオフィリンまたはジピリダモールなどの非特異的 PDE 阻害薬の相互作用に関するデータはない。

In vivo 試験

CYP2C9 によって代謝されるトルブタミド（250 mg）またはワルファリン（40 mg）とシルデナフィル（50 mg）を併用投与した際、重大な相互作用は認められなかった。

シルデナフィルによるアトルバスタチンの曝露量に対する重大な影響は認められなかったことから（AUC が 11% 増加），シルデナフィルは CYP3A4 に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆される。

シルデナフィル（100 mg 単回投与）とアセノクマロール間で相互作用は認められなかった。

シルデナフィル（50 mg）はアセチルサリチル酸（150 mg）によって引き起こされる出血時間の延長を増強しなかった。

シルデナフィル（50 mg）は血中最高アルコール濃度の平均値が 80 mg/dL の健康被験者において、アルコールによる降圧作用を増強しなかった。

健康被験者を対象とした試験において、定常状態時のシルデナフィル（80 mg 1 日 3 回投与）はボセンタン AUC（125 mg 1 日 2 回投与）を 50% 増加させた。ボセンタン標準療法（62.5～125 mg 1 日 2 回投与）中の成人 PAH 患者を対象とした試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態時のシルデナフィル（20 mg 1 日 3 回投与）と併用したときのボセンタンの AUC の増加の程度〔20%（95% CI：9.8, 30.8）〕は、健康被験者にシルデナフィル 80 mg 1 日 3 回投与と併用した際よりも小さかった（4.4 項および 5.1 項参照）。

高血圧患者にシルデナフィル（100 mg）をアムロジピンと併用投与した薬物相互作用試験では、臥位の収縮期血圧がさらに 8 mmHg 低下した。臥位の拡張期血圧はさらに 7 mmHg 低下した。このようなさらなる血圧低下の程度は、健康被験者へのシルデナフィル単独投与時と同程度であった。

ドキサゾシンとの薬物相互作用試験（3 試験）では、ドキサゾシン投与で症状が安定している良性前立腺肥大症患者に対してα遮断薬であるドキサゾシン（4 mg または 8 mg）およびシルデナ

フィル（25, 50 または 100 mg）を同時に併用投与した。この試験対象集団では、臥位の収縮期血圧および拡張期血圧がそれぞれ平均 7/7, 9/5 および 8/4 mmHg 低下した。立位の血圧はそれぞれ平均 6/6, 11/4 および 4/5 mmHg 低下した。症候性の体位性低血圧が発現した患者の報告はまれであった。これらの報告には浮動性めまいや頭部ふらふら感が含まれたが、失神の報告はなかった。α遮断薬投与中の患者にシルデナフィルを併用投与すると、影響を受けやすい患者では症候性低血圧が発現することがある（4.4 項参照）。

シルデナフィル（100 mg 単回投与）は、HIV プロテアーゼ阻害薬で CYP3A4 の基質であり阻害薬でもあるサキナビルの定常状態時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

シルデナフィルで確認されている一酸化窒素・cGMP 経路への影響（5.1 項参照）と一致して、シルデナフィルは硝酸薬の降圧作用を増強させることが明らかにされていることから、本剤と一酸化窒素供与薬または硝酸薬を併用投与してはならない（4.3 項参照）。

リオシグアト：非臨床試験において、PDE5 阻害薬をリオシグアトと併用投与したところ、相加的な全身血圧低下作用が認められた。臨床試験では、リオシグアトは PDE5 阻害薬の降圧作用を増強することが明らかにされている。検討した集団において、この併用投与による好ましい臨床効果を示す所見は認められなかった。したがって、シルデナフィルを含む PDE5 阻害薬とリオシグアトを併用投与してはならない（4.3 項参照）。

シルデナフィルによる経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg およびレボノルゲストレル 150 µg）の血漿中濃度への臨床的に重要な影響は認められなかった。

小児

薬物相互作用試験は成人のみを対象に実施している。

4.6. 受胎能、妊娠、授乳婦等への影響

妊娠可能な女性および男女における避妊

妊婦における本剤の影響に関するデータがないため、適切な避妊法を実施しない限り、妊娠可能な女性に対する本剤の投与は推奨されない。

妊娠

妊婦におけるシルデナフィル投与のデータは得られていない。非臨床試験では、妊娠および胚・胎児発生に関して直接または間接的な有害作用は認められていない。非臨床試験では、出生後発生に関して毒性が認められている（5.3 項参照）。

データが得られていないため、必要性が確実な場合を除き、本剤を妊婦に投与してはならない。

授乳婦

シルデナフィルが母乳中へ移行するかどうかは不明である。本剤を授乳婦に投与してはならない。

受胎能

非臨床データでは、受胎能に関する従来の試験に基づき、ヒトに対する特別な危険性は認められていない（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転、機械の操作

本剤は自動車の運転や機械の操作に中程度の影響を及ぼす。

シルデナフィルの臨床試験において浮動性めまいや視覚障害が報告されているので、自動車の運転や機械の操作を行う場合は注意すること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

PAH 患者を対象とした本剤のプラセボ対照主要試験において、207 例を本剤 20, 40 または 80 mg 1 日 3 回投与群、70 例をプラセボ群に無作為割り付けした。投与期間は 12 週間であった。シルデナフィル 20, 40 および 80 mg を 1 日 3 回投与した患者における全体の中止率はそれぞれ 2.9%, 3.0% および 8.5% であり、プラセボ群では 2.9% であった。主要試験で投与を受けた 277 例のうち、259 例が長期継続投与試験に移行した。最高 80 mg（推奨用量である 20 mg 1 日 3 回投与の 4 倍）を 1 日 3 回投与し、3 年後に治験薬の投与を継続した 183 例中 87% が本剤 80 mg 1 日 3 回投与を受けていた。

PAH 患者を対象として本剤をエポプロステノール静脈内投与と併用したプラセボ対照試験において、134 例に本剤（20 mg 1 日 3 回投与で開始し、忍容性が認められれば、40 mg 1 日 3 回投与、さらに 80 mg 1 日 3 回投与に増量）をエポプロステノールと併用投与し、131 例にプラセボをエポプロステノールと併用投与した。投与期間は 16 週間であった。シルデナフィル・エポプロステノール併用投与群における有害事象による全体の中止率は 5.2% であったのに対し、プラセボ・エポプロステノール併用投与群では 10.7% であった。新規に報告された副作用で、シルデナフィル・エポプロステノール併用投与群で発現頻度が高かったものは、眼充血、霧視、鼻閉、寝汗、背部痛および口内乾燥であった。既知の副作用（頭痛、潮紅、四肢痛および浮腫）は、プラセボ・エポプロステノール併用投与群よりシルデナフィル・エポプロステノール併用投与群で多く認められた。先行試験を完了した被験者のうち、242 例が長期継続投与試験に移行した。最高 80 mg を 1 日 3 回投与し、3 年後に治験薬の投与を継続した 133 例中 68% が本剤 80 mg 1 日 3 回投与を受けていた。

プラセボ対照試験 2 試験において認められた有害事象は概して軽度から中等度であった。プラセボ群より本剤群で発現頻度が高かった主な副作用（発現頻度 10% 以上）は、頭痛、潮紅、消化不良、下痢および四肢痛であった。

副作用の一覧表

主要試験または PAH 患者を対象としたプラセボ対照試験 2 試験における本剤の併合データセットで、20, 40 または 80 mg 1 日 3 回投与した本剤群の 1% 超で発現し、発現頻度が本剤群で高かった（1% 超の差）副作用の一覧を器官別大分類および発現頻度 [very common (10% 以上), common (1% 以上 10% 未満), uncommon (0.1% 以上 1% 未満) および不明（現行データから推定できない）] 別に以下の表に示す。各発現頻度の分類内では、重篤性の高い順に副作用を示している。

市販後に報告された副作用はイタリック体で記載している。

MedDRA 器官別大分類 (v14.0)	副作用
感染症および寄生虫症 common	蜂巣炎, インフルエンザ, 気管支炎, 副鼻腔炎, 鼻炎, 胃腸炎
血液およびリンパ系障害 common	貧血
代謝および栄養障害 common	体液貯留
精神障害 common	不眠症, 不安
神経系障害 very common common	頭痛 片頭痛, 振戦, 錯感覚, 灼熱感, 感覚鈍麻
眼障害 common uncommon 頻度不明	網膜出血, 視力障害, 霧視, 羞明, 色視症, 青視症, 眼刺激, 眼充血 視力低下, 複視, 眼の異常感 非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) *, 網膜血管閉塞*, 視野欠損*
耳および迷路障害 common 頻度不明	回転性めまい 突発性難聴
血管障害 very common 頻度不明	潮紅 低血圧
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 common	鼻出血, 咳嗽, 鼻閉
胃腸障害 very common common	下痢, 消化不良 胃炎, 胃食道逆流性疾患, 痔核, 腹部膨満, 口内乾燥
皮膚および皮下組織障害 common 頻度不明	脱毛症, 紅斑, 寝汗 発疹
筋骨格系および結合組織障害 very common common	四肢痛 筋肉痛, 背部痛
腎および尿路障害 uncommon	血尿
生殖系および乳房障害 uncommon 頻度不明	陰茎出血, 血精液症, 女性化乳房 持続勃起症, 勃起増強
一般・全身障害および投与部位の状態 common	発熱

*これらの有害事象・副作用は、勃起不全治療のためシルデナフィルを服用した男性患者で報告されている。

小児患者

1～17歳のPAH患者を対象とした本剤のプラセボ対照試験において、174例に本剤の低用量(20 kg超の患者は10 mg, 20 kg以下の患者は0例)、中用量(8～20 kgの患者は10 mg, 20～45 kgの患者は20 mg, 45 kg超の患者は40 mg)または高用量(8～20 kgの患者は20 mg, 20～45 kgの患者は40 mg, 45 kg超の患者は80 mg)を1日3回投与し、60例にプラセボを投与した。

小児患者を対象とした試験で認められた副作用プロファイルは、概して成人と同程度であった(上表参照)。本剤群(すべての用量)で多く認められ(1%以上で発現)、発現頻度がプラセボ群より高かった(1%超)副作用は、発熱および上気道感染(各11.5%)、嘔吐(10.9%)、勃起増強(男児における自発陰茎勃起を含む)(9.0%)、悪心および気管支炎(各4.6%)、咽頭炎(4.0%)、鼻漏(3.4%)ならびに肺炎および鼻炎(各2.9%)であった。

短期間のプラセボ対照試験で投与を受けた小児被験者234例のうち、220例が長期継続投与試験に移行した。短期試験でシルデナフィル投与を受けた被験者は同じ投与方法で継続し、プラセボ群の被験者は再度シルデナフィル投与に無作為割り付けした。

短期試験および長期試験全体で報告された主な副作用は、概して短期試験で認められた副作用と類似していた。シルデナフィル投与を受けた229例(長期試験に移行しなかった9例を含むすべての用量群)の10%超で報告された副作用は、上気道感染(31%)、頭痛(26%)、嘔吐(22%)、気管支炎(20%)、咽頭炎(18%)、発熱(17%)、下痢(15%)ならびにインフルエンザおよび鼻出血(各12%)であった。これらの副作用のほとんどは軽度から中等度と判定された。

シルデナフィル投与を受けた229例中94例(41%)で重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象を報告した94例中、14/55例(25.5%)が低用量群、35/74例(47.3%)が中用量群、45/100例(45%)が高用量群であった。シルデナフィル群(すべての用量)で認められた(1%以上で発現)主な重篤な有害事象は、肺炎(7.4%)、心不全および肺高血圧症(各5.2%)、上気道感染(3.1%)、右室不全および胃腸炎(各2.6%)、失神、気管支炎、気管支肺炎およびPAH(各2.2%)、胸痛および齲歯(各1.7%)ならびに心原性ショック、ウイルス性胃腸炎および尿路感染(各1.3%)であった。

以下の重篤な有害事象は投与に関連すると判定された：腸炎、痙攣、過敏症、上気道性喘鳴、低酸素症、感音性難聴および心室性不整脈。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。それによって医薬品のベネフィットとリスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には付録Vに記載されている各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

健康被験者に800 mgまで単回投与した試験において、認められた副作用は低用量投与時と類似していたが、発現頻度および重症度は上昇した。200 mgの単回投与時、副作用(頭痛、潮紅、浮動性めまい、消化不良、鼻閉および視覚障害)の発現頻度は上昇した。

過量投与が発生した場合，必要に応じて標準的な対症療法を実施すること。シルデナフィルは血漿蛋白結合率が高く，尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

SILDENAFIL CITRATE (REVATIO)

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

[REDACTED]

114

[REDACTED]

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

□

PFIZER CONFIDENTIAL
Page 2

本申請は、シルデナフィルクエン酸塩の小児の肺動脈性肺高血圧症に対する承認申請および剤形追加の申請である〔レバチオ錠 20 mg：製造販売承認事項一部変更承認申請，レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg およびレバチオ OD フィルム 20 mg：製造販売承認申請（剤形追加）〕。したがって，本剤および本剤の同種同効品として，小児の肺動脈性肺高血圧症に対する適応を有するエンドセリン受容体拮抗薬のボセンタン水和物（トラクリア小児用分散錠），および本剤と同じ作用機序であるホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であり，肺動脈性肺高血圧症を効能・効果とするタダラフィル（アドシルカ錠）の情報を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

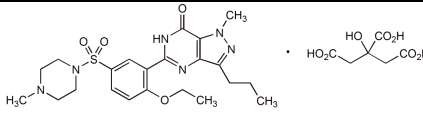
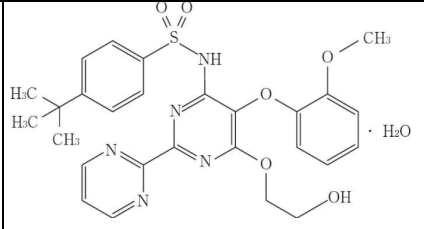
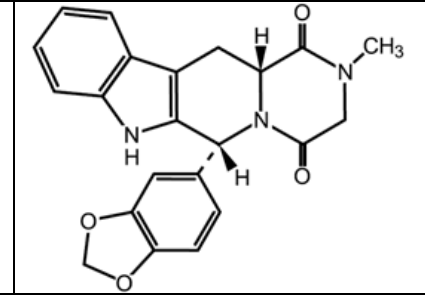
一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩		ボセンタン水和物		タダラフィル	
販 売 名	レバチオ錠 20mg レバチオ OD フィルム 20mg レバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg		トラクリア小児用分散錠 32mg		アドシルカ錠 20mg	
会 社 名	ファイザー株式会社		アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社		日本イーライリリー株式会社	
承 認 年 月 日	2008 年 1 月 25 日		2015 年 9 月 28 日		2009 年 10 月 16 日	
再 審 査 年 月 日	—		—		—	
再 評 価 年 月 日	—		—		—	
規 制 区 分	処方箋医薬品		劇薬， 処方箋医薬品		処方箋医薬品	
化 学 構 造 式						
剤 形 ・ 含 量	レバチオ錠 1 錠中：		販売名	トラクリア小児用分散錠 32mg	販売名	アドシルカ錠20mg
	有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩 28.090mg (シルデナフィルとして20mg)	成分・含量	1 錠中ボセンタン 32mg (ボセンタン水和物として 33.045mg)	成分・含量 (1錠中)	タダラフィルとして20mg
	添加物	結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，乳糖水和物，酸化チタン，トリアセチン	添加物	結晶セルロース，無水リン酸水素カルシウム，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸，酒石酸，アスパルテーム，アセスルファムカリウム，ステアリン酸マグネシウム，香料，プロピレングリコール，バニリン，トコフェロール	添加物	乳糖水和物，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ラウリル硫酸ナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，トリアセチン，三二酸化鉄，タルク
	性状	白色フィルムコート錠	性状	表面に十字の割線，背面に32の刻印を有する白色の素錠	性状・剤形	赤褐色のフィルムコート錠
	外形		識別コード			
	上面	下面	側面			

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）











一	般	的	名	称	シルデナフィルクエン酸塩				ボセンタン水和物				タダラフィル								
								Pfizer RVT20	外形				外形								
					直径 6.5mm	厚さ 3.3mm	重量 0.12g		識別コード	32			寸法・重量	長径：約12.3mm 短径：約7.6mm 厚さ：約5.0mm 重量：約0.36g							
					レバチオ OD フィルム 1 フィルム 中：																
					有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩 28.09 mg (シルデナフィルとして 20 mg)															
					添加物	クロスボビドン，スクラロース， ヒドロキシプロピルセルロー ス，ヒプロメロース，ポビドン， ポリビニルアルコール・ポリエ チレングリコール・グラフトコ ポリマー，マクロゴール 400， 酸化チタン，三二酸化鉄， <i>l</i> - メントール，香料															
					色調等	うすい赤色															
					外形	 短辺 16 mm 長辺 24 mm 厚み 約 0.2 mm 表・裏															
					レバチオ懸濁用ドライシロップ 1 瓶 中：																
					有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩1264mg (シルデナフィルとして900mg)															
					添加物	D-ソルビトール，無水クエン 酸，スクラロース，クエン酸ナ トリウム水和物，キサンタンガ ム，酸化チタン，安息香酸ナト リウム，軽質無水ケイ酸，香料															

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩		ボセンタン水和物	タダラフィル
	性状	赤色の粒子を含む白色～微赤色の粉末（懸濁して用いるシロップ剤）		
効 能 ・ 効 果	肺動脈性肺高血圧症		肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
効能・効果に関連する使用上の注意	1. 肺動脈性肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。 2. 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。 3. 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。 4. 小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。		1. 特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性及び安全性は確立していない。 2. 小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。 3. 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。	肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
用 法 ・ 用 量	[レバチオ錠・レバチオ OD フィルム] 成人 通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。 1 歳以上の小児 体重 20kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20mg を 1 日 3 回経口投与する。		通常、乳児、幼児又は小児には、ボセンタンとして 1 回 2mg/kg を 1 日 2 回朝夕、用時、少量の水に分散させ経口投与する。ただし、最大投与量は 1 回 120mg、1 日 240mg とする。	通常、成人には 1 日 1 回タダラフィルとして 40mg を経口投与する。

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル								
	<p>〔レバチオ懸濁用ドライシロップ〕</p> <p>成人 通常，シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。</p> <p>1歳以上の小児 体重8kg以上20kg以下の場合：通常，シルデナフィルとして1回10mgを1日3回経口投与する。</p> <p>体重20kg超の場合：通常，シルデナフィルとして1回20mgを1日3回経口投与する。</p>										
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>〔レバチオ OD フィルム〕</p> <p>本剤は口腔内で崩壊するが，口腔粘膜から吸収されることはないため，唾液又は水で飲みこむこと 〔「適用上の注意」の項参照〕。</p>	<div><div><div>1. 1歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。</div><div>2. 本剤投与中に，AST（GOT）又はALT（GPT）値が基準値上限の3倍を超えた場合，用量調節と肝機能検査を以下の基準を参考に行うこと。</div></div><table><tr><td>AST（GOT）/ALT（GPT）値</td><td>投与法と肝機能検査の実施時期</td></tr><tr><td>>3及び≤5×ULN</td><td>減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，適宜投与を継続又は再開*する。</td></tr><tr><td>>5及び≤8×ULN</td><td>投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，投与の再開*を考慮する。</td></tr><tr><td>>8×ULN</td><td>投与を中止し再投与してはならない。</td></tr></table></div>	AST（GOT）/ALT（GPT）値	投与法と肝機能検査の実施時期	>3及び≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，適宜投与を継続又は再開*する。	>5及び≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，投与の再開*を考慮する。	>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。	<div><div>1. 軽度又は中等度の腎障害のある患者では，本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから，1日1回20mgを投与する。〔「薬物動態」の項参照〕</div><div>2. 軽度又は中等度の肝障害のある患者では，本剤の投与経験は限られていることから，リスク・ベネフィットを考慮し，本剤を投与する際には1日1回20mgを投与する。</div></div>
AST（GOT）/ALT（GPT）値	投与法と肝機能検査の実施時期										
>3及び≤5×ULN	減量又は投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，適宜投与を継続又は再開*する。										
>5及び≤8×ULN	投与を中止する。その後少なくとも2週間毎にAST，ALT値を測定し，それらが治療前値に回復した場合は，投与の再開*を考慮する。										
>8×ULN	投与を中止し再投与してはならない。										

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
		<p>ULN：基準値上限</p> <p>*：再投与する場合は，開始用量から始めること。AST，ALT 値は 3 日以内に確認し，2 週間後に再度確認後，上記の投与法と肝機能検査の実施時期を参考にして投与する。</p> <p>3. AST，ALT 値の上昇が肝障害の臨床症状，例えば，嘔気，嘔吐，発熱，腹痛，黄疸，嗜眠又は疲労，インフルエンザ様症状（関節痛，筋痛，発熱）などを伴う場合，又はビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の場合は投与を中止すること。</p> <p>4. 本剤とボセンタン水和物普通錠は生物学的に同等ではなく，本剤はボセンタン水和物普通錠と比較してバイオアベイラビリティが低いため，互換使用を行わないこと（本剤 64mg のボセンタン水和物普通錠 62.5mg に対する C_{max} 比及び AUC 比の平均値はそれぞれ 0.82 及び 0.87）〔「薬物動態」の項参照〕。</p> <p>5. ボセンタン水和物普通錠から本剤への切り替えや本剤からボセンタン水和物普通錠への切り替えを行う場合，曝露量の変動することがあるため，切り替え後は患者の状態に留意し，十分な観察を行</p>	

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
		うこと。	
警 告	<p>本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し，過度に血圧を下降させることがあるので，本剤投与の前に，硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し，本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。[「禁忌」の項参照]</p> <p>ただし，肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は，緊急時に十分対応できる医療施設において，肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで，慎重に投与すること。</p>	<p>本剤投与により肝機能障害が発現するため，肝機能検査を必ず投与前に行い，投与中においても，少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお，投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて，減量及び投与中止など適切な処置をとること。</p> <p>〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p>	<p>本剤と硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し，過度に血圧を下降させることがあるので，本剤投与の前に，硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されていないことを十分確認し，本剤投与中及び投与後においても硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤が投与されないよう十分注意すること。[「禁忌」の項参照]</p> <p>ただし，肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は，緊急時に十分対応できる医療施設において，肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで，慎重に投与すること。</p>
禁 忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>（1）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>（2）硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド等）を投与中の患者 [「警告」，「相互作用」の項参照]</p> <p>（3）重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>（2）中等度あるいは重度の肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある〕</p> <p>（3）シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>（4）グリベンクラミドを投与中の患</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 硝酸剤又は一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド等）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>3. 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者〔「相互作用」の</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>(4) リトナビル含有製剤，ダルナビル含有製剤，インジナビル，イトラコナゾール，テラプレビル及びコビススタット含有製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(6) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>項参照〕</p> <p>4. 重度の腎障害のある患者〔重度の腎障害のある患者では本剤の血漿中濃度が上昇すること，使用経験が限られていること及び透析によるクリアランスの促進は期待されないため。〕</p> <p>5. 重度の肝障害のある患者〔重度の肝障害のある患者における使用経験がないため。〕</p> <p>6. チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) を強く阻害する薬剤（イトラコナゾール，リトナビル含有製剤，アタザナビル，インジナビル，ネルフィナビル，サキナビル，ダルナビル含有製剤，クラリスロマイシン，テラプレビル，コビススタット含有製剤）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>7. CYP3A4 を強く誘導する薬剤（リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール）を長期的に投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>
使 用 上 の 注 意	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 投与開始前の AST (GOT) , ALT (GPT) 値のいずれか又は両方が基準値上限の 3 倍を超える患者〔肝機能障害を増悪させるおそれがある〕</p>	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 脳梗塞・脳出血の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) コントロール不良の不整脈，低</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>(2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔ニトロプルシドナトリウム（NO 供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) チトクローム P450 (CYP) 3A4 阻害薬（サキナビル，エリスロマイシン，シメチジン，アタザナビル，ネルフィナビル，クラリスロマイシン，テリスロマイシン等）を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「相互作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス： Ccr<30mL/min）のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(5) 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(6) α遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>(2) 低血圧の患者〔血圧を一層低下させるおそれがある〕</p> <p>(3) ワルファリンを投与中の患者〔本剤との併用によりワルファリンの効果が減弱することがあるので，本剤投与開始時，増量・減量時及び中止時には必ず INR 値の確認を行い，ワルファリン投与量の調節を行うこと。適切な INR 値になるまでは 2 週に 1 回の検査が望ましい。「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>血圧（血圧<90/50mmHg）又はコントロール不良の高血圧（安静時血圧>170/100mmHg）のある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) α遮断剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(4) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼ（PDE）の遺伝的障害を持つ症例が少数認められる。〕</p> <p>(5) 高齢者（65 歳以上）〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(6) 陰茎の構造上欠陥（屈曲，陰茎の線維化，Peyronie 病等）のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり，その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕</p> <p>(7) 持続勃起症の素因となり得る疾患（鎌状赤血球性貧血，多発性骨髄腫，白血病等）のある患者</p> <p>(8) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔in vitro 試験でニトロプルシドナトリウム（NO 供与剤）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>(7) 低血圧（血圧<90/50mmHg），体液減少，重度左室流出路閉塞，自律神経機能障害等が認められる患者〔本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(8) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。〕</p> <p>(9) カルペリチドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(10) 高齢者〔「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(11) 陰茎の構造上欠陥（屈曲，陰茎の線維化，Peyronie 病等）のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり，その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕</p> <p>(12) 鎌状赤血球貧血の患者〔持続勃起症の素因となり得る。また，鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において，プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され，試験が早期中止された。〕</p> <p>(13) 多発性骨髄腫，白血病等の患</p>		していない。]

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	者 [持続勃起症の素因となり得る。]		

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。</p> <p>(2) 肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>(3) めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。</p> <p>(4) 出血の危険因子（ビタミンK拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることもあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。[「相互作用」の項</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 妊娠可能な女性においては、避妊薬単独での避妊をさけ、本剤投与開始前及び投与期間中は、毎月妊娠検査を実施すること。[「禁忌」，「相互作用」及び「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]</p> <p>(2) 肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。[「警告」，「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]</p> <p>(3) 副作用又は妊娠の判明などにより本剤の投与を中止する場合は、直ちに中止し、適切な処置をとること。なお、本剤投与を中止する場合には、併用薬（ワルファリンなど）の使用状況などにより、必要に応じ漸減を考慮すること。[「慎重投与」，「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(4) 本剤の投与を少なくとも8週間行ったにも拘らず、臨床症状の悪化がみられた場合には、他の治療法を検討すること。</p> <p>(5) 本剤の投与によりヘモグロビン</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 肺血管拡張剤は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>(2) 他のPDE5阻害剤と同様に、本剤は血管拡張作用を有するため一過性の軽度の血圧低下があらわれる場合がある。患者が重症の左室流出路閉塞、体液減少、自律神経障害に伴う低血圧や安静時低血圧等を有する場合には、本剤の血管拡張作用による影響を受ける場合があるため、十分な観察を行うこと。</p> <p>(3) 4時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国にてごくまれに報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が4時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>参照]</p> <p>(5) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り，めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(7) 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。</p>	<p>減少，血小板減少等が起こる可能性があるので，投与開始時及び投与開始後 4 ヶ月間は毎月，その後は 3 ヶ月に 1 回の頻度で血液検査を行うこと。</p> <p>(6) 本剤の投与により肺水腫の徴候が見られた時は，肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。</p> <p>(7) 重度の左心室機能不全を合併症にもつ患者に本剤を投与する場合，体液貯留の徴候（例えば体重の増加）に対して経過観察を行うこと。徴候が認められた場合には，利尿剤の投与開始，又は投与中の利尿剤の増量などを考慮すること。本剤投与開始前に体液貯留が認められた患者には利尿剤の投与を検討すること。</p>	<p>(4) 臨床試験において，めまいや視覚障害が認められているので，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</p> <p>(5) 出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法，抗血小板療法，結合組織疾患に伴う血小板機能異常，経鼻酸素療法）を有する患者においては，出血の危険性が高まるおそれがあるので投与にあたっては注意すること。</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には，速やかに眼科専門医の診察を受けるよう，患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p> <p>(7) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り，めまいを伴うことがある）があらわれた場合には，速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう，患者に指導すること。[「その他の注意」の項参照]</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。[「薬物動態」の項参照] (1) 併用禁忌（併用しないこと）	相互作用 本剤は，主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP2C9，CYP3A4）で代謝される。主に CYP2C9，CYP3A4 で代謝される薬剤と併用することにより，本剤の代謝が競合的に阻害され，本剤の血中濃度を上昇させることがある。一方で本剤は CYP2C9，CYP3A4 の誘導物質であり，これらの酵素で代謝される薬物との併用により，併用薬剤の血中濃度が低下することがある。また，in vitro 試験において本剤は CYP2C19 に誘導作用を示しており，この酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させる可能性がある。 [併用禁忌]（併用しないこと）	相互作用 本剤は主に CYP3A4 により代謝される。 (1) 併用禁忌（併用しないこと）
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	硝酸薬及び NO 供与薬（ニトログリセリン，亜硝酸アミル，硝酸イソソルビド等） [「警告」の項参照]	併用により，降圧作用を増強することがある ^{1)～4)} 。	NO は cGMP の産生を刺激し，一方，本剤は cGMP の分解を抑制することから，両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
	リトナビル含有製剤（ノービア，カレトラ，ヴィキラックス） ダルナビル含有製剤（ブリジスタ，プレジコビック） インジナ	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。リトナビルとの併用により，本剤の血漿中濃度が上昇し，最高血漿中濃度（C _{max} ）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ 3.9 倍	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（サンディミュン，ネオオーラル），タクロリムス（プログラフ）	(1) 本剤の血中濃度が急激に上昇し，本剤の副作用が発現するおそれがある。 (2) 本剤との併用により，シクロスポリン，タクロリムスの血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある。	(1) シクロスポリンの CYP3A4 活性阻害作用及び輸送タンパク質阻害による肝細胞への取込み阻害により，本剤の血中濃度を上昇させる。 タクロリムスは主に CYP3A4 で	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	硝酸剤及び NO 供与剤 ニトログリセリン 亜硝酸アミル 硝酸イソソルビド等	併用により，降圧作用を増強するとの報告がある ^{1)～3)} 。	NO は cGMP の産生を刺激し，一方，本剤は cGMP の分解を抑制することから，両剤の併用により cGMP の増大を介する NO の降圧作用が増強する。
	sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）	併用により，血圧低下を起こすおそれがある。	併用により，細胞内 cGMP濃度が増加し，全身血圧に相対的な影響を及ぼすおそれがある。
	CYP3A4 を強く阻害する薬剤 イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤	強い CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール（400mg/日：経口剤，国内未発売）との併	CYP3A4 を強く阻害することによりクリアランスが高度に減少し，本剤の血漿中濃度が上昇する

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称				ボセンタン水和物			タダラフィル		
	ビル (クリキ シバン) イトラコ ナゾール (イトリ ゾール) テラプレ ビル (テラ ビック) コビシス タット含 有製剤 (スタリ ビルド, ゲンボイ ヤ, プレ ジコビッ クス)	及び 10.5 倍 に増加した ⁵⁾ 。[「薬物 動態」の項参 照]			る。	代謝され、シ クロスポ リンと同等 以上に本剤 の血中濃度 を上昇させ る可能性が ある。 (2) 本剤の CYP3A4 誘 導作用によ り、シクロ スポリン、タ クロリムス の血中濃度 を低下させる。	(ノービ ア、ヴィキ ラックス、 カレトラ) アタザナビ ル (レイア タツツ) インジナビ ル (クリキ シバン) ネルフィナ ビル (ピラ セプト) サキナビル (インビ ラーゼ) ダルナビル 含有製剤 (ブリジス タ、プレジ コビック ス) クラリスロ マイシン (クラリ ス、クラリ シッド) テラプレビ ル (テラ ビック) コビシス タット含有 製剤 (スタ リビルド, ゲンボイ ヤ, プレジ コビック ス)	用により、 本剤 (20mg) の AUC 及び C _{max} が 312% 及び 22%増 加するとの 報告がある ⁴⁾ 。また、リ トナビル (200mg/1 日 2 回投与) との併用に より、本剤 (20mg) の AUC が 124%増加す るとの報告 がある ⁴⁾ 。 [「薬物動 態」の項参 照]	おそれがあ る。また、 肺動脈性肺 高血圧症患 者における 併用の経験 が少ない。
	アミオダ ロン塩酸 塩 (アン カロン 錠)	アミオダ ロン塩酸塩 による QTc 延長作用が 増強するお それがある。	機序不明。 類薬とアミ オダロン塩 酸塩の併用 により、QTc 延長があら われるおそ れがあるとの 報告がある ⁶⁾ 。	グリベンク ラミド (オ イグル コン、ダオ ニール)	本剤との併 用により、肝 酵素値上昇 の発現率が 2 倍に増加し た。	本剤との併 用により、胆 汁酸塩の排 泄を競合的 に阻害し、肝 細胞内に胆 汁酸塩の蓄 積をもたら す。 一部の胆汁 酸塩の肝毒 性作用によ り、二次的に トランスア ミナーゼの 上昇をもた らす可能性 がある。			
				[併用注意] (併用に注意すること)					
	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子						
	ワルファ リン	本剤との併 用により、ワ	本剤の CYP2C9 及び						

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称			シルデナフィルクエン酸塩			ボセンタン水和物			タダラフィル		
	sGC 刺激剤 リオシグ アト（ア デムパ ス）	併用により、 症候性低血 圧を起こす ことがある ⁷⁾ 。	リオシグア ト投与によ り細胞内 cGMP濃度が 増加し、一 方、本剤は cGMPの分解 を抑制する ことから、両 剤の併用に よりcGMPの 細胞内濃度 が増大し、全 身血圧に相 加的な影響 を及ぼすお それがある。		ルファリン の血中濃度 が低下する ことがある。 そのため、ワ ルファリン を併用する 際には、凝血 能の変動に 十分注意し ながら、必要 に応じ用量 を調整する こと。	CYP3A4 誘 導作用によ り、ワルファ リンの血中 濃度を低下 させる。	CYP3A4 を 強く誘導す る薬剤 リファンピ シン（リ ファジン） フェニト イン（アレ ピアチン、 ヒダントール） カルバマゼ ピン（テグ レトール） フェノバル ビタール （フェノ バル）	リファンピ シン （600mg/ 日）との併 用により、 本剤（10mg） のAUC及び C _{max} がそれ ぞれ88%及 び46%低下 するとの報 告がある ⁵⁾ 。	CYP3A4誘 導によるク リアランス の増加によ り本剤の血 漿中濃度が 低下し、本 剤の効果が 減弱するお それがある。		
	(2) 併用注意（併用に注意すること）				ケトコナ ゾール [*] 、フ ルコナゾー ル	本剤の血中 濃度が上昇 し、本剤の副 作用が発現 しやすくな るおそれが ある。	ケトコナ ゾールの CYP3A4 阻 害作用によ り、本剤の血 中濃度を上 昇させる。 フルコナ ゾールの CYP2C9及び CYP3A4阻害 作用により、 本剤の血中 濃度を上昇 させる可能 性がある。	(2) 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険因 子								
	CYP3A4 阻害薬 （サキナ ビル、エ リスロマ イシン、 シメチ ジン、ア タザナビ ル、ネル フィナビ ル、クラ リスロマ イシン、 テリスロ マイシン 等）	本剤の血漿 中濃度が上 昇したとの 報告がある。 サキナビル、 エリスロマ イシン及び シメチジン との併用に より、本剤の 血漿中濃度 が上昇し、 C _{max} 及び AUC がそれ ぞれ 1.5～2.6 倍及び 1.6～ 3.1 倍に増加 した ^{5,8,9)} 。 〔「薬物動	CYP3A4阻害 薬は本剤の 代謝を阻害 するおそれ がある。		HMG-CoA 還元酵素阻 害薬（シン バスタチン 等）	本剤との併 用により、 シンバスタ チンの血中 濃度が低下 し、シンバ スタチンの効 果が減弱す る。	本剤の CYP3A4又は CYP2C9誘導 作用により、 シンバスタ チン及びこ れらの酵素 により代謝 されるスタ	CYP3A4を 阻害する薬 剤 ホスアンブ レナビル ジルチアゼ ム エリスロマ イシン フルコナ ゾール ベラパミル グレープフ ルーツ ジュース等	本剤との併 用により、 本剤のAUC 及びC _{max} が 増加するお それがある。	CYP3A4阻 害によるク リアランス の減少。	
								CYP3A4を 誘導する薬 剤	本剤との併 用により、 本剤のAUC	CYP3A4誘 導によるク リアランス	

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩			ボセンタン水和物			タダラフィル		
		態」の項参照]			また、CYP3A4 又は CYP2C9 により代謝されるスタチン製剤及びその活性水酸化物の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる可能性がある。そのため、これらの薬剤を併用する場合には、血清コレステロール濃度を測定し、必要に応じ用量を調整すること。	チン製剤の血中濃度を低下させる。		及びC _{max} が低下するおそれがある。	の増加。
	CYP3A4 誘導薬（デキサメタゾン，フェニトイン，リファンピシン，カルバマゼピン，フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により，本剤の代謝が促進されるおそれがある。				ボセンタン	ボセンタン（125mg/1日2回投与）との10日間併用により，本剤（40mg）の10日目におけるAUC及びC _{max} が初日と比べてそれぞれ41.5%及び26.6%低下するとの報告がある ²⁸⁾ 。本剤によるボセンタンのAUC及びC _{max} に対する影響はみられなかった。[「薬物動態」の項参照]	CYP3A4誘導によるクリアランスの増加により本剤の血漿中濃度が低下する。
	ボセンタン（トラクリア）	(1) 本剤との併用により，血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2) ボセンタンとの併用により，本剤の血漿中濃度が低下し，C _{max} 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した ¹⁰⁾ 。[「薬物動態」の項参照]	(1) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) ボセンタンにより誘導された代謝酵素により，本剤の代謝が促進されるおそれがある。	リファンピシン	本剤の血中濃度が低下し，本剤の効果が減弱するおそれがある。	リファンピシンのCYP2C9及びCYP3A4誘導作用により，本剤の血中濃度を低下させる。	α遮断剤 ドキサゾシン テラゾシン等	ドキサゾシン（8mg）と本剤（20mg）の併用により，立位収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため，併用により降圧作用を増強するおそれがある。
	Ca拮抗薬				(1) 本剤との併用により，血圧低下を助長するおそれがある。 (2) 本剤との併用によ	(1) 両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2) 本剤のCYP3A4 誘導作用によ			
	降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併	本剤は血管拡張作用による降圧作						

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称				シルデナフィルクエン酸塩			ボセンタン水和物			タダラフィル		
		用で降圧作用を増強したとの報告がある ^{3,11)} 。	用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。			り、Ca拮抗薬の血中濃度が低下する可能性がある。		り、Ca拮抗薬の血中濃度を低下させる可能性がある。			9.81mmHg及び5.33mmHg下降するとの報告がある ⁹⁾ 。また、α遮断剤との併用で失神等の症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある。 [「薬物動態」の項参照]	
	α遮断薬	ドキサゾン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある ¹²⁾ 。起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。		経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の血中濃度が低下し、避妊効果が得られないおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。				降圧剤 アムロジピン メトプロロール エナラプリル カンデサルタン等	アンジオテンシンII受容体拮抗剤（単剤又は多剤）と本剤（20mg）の併用により、自由行動下収縮期血圧及び拡張期血圧は最大それぞれ8mmHg及び4mmHg下降するとの報告がある ⁹⁾ 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用により降圧作用を増強するおそれがある。
				グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分のCYP3A4阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。						
	カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。		セイヨウオトギリソウ（セントジョーンズワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないようにすること。	セイヨウオトギリソウに含まれる成分のCYP3A4誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。				カルペリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
	ビタミンK拮抗薬（ワルファリン）	併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれ							ビタミンK	本剤（10及	ビタミンK
				プロスタグ	本剤との併	両剤の薬理						

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称				ボセンタン水和物			タダラフィル		
			がある。また，結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。	ランジン系薬物（ベラプロストナトリウム，エボプロステノールナトリウム）	用により，血圧低下を助長するおそれがある。	学的な相加作用等が考えられる。	拮抗薬 ワルファリン	び 20mg/日）との併用において，ワルファリン（25mg）の薬物動態及び抗凝固作用に対する影響は認められなかった ^{35),36)} が，併用により出血の危険性が高まるおそれがある。	拮抗薬などの抗凝固療法を施行している患者では出血の危険性が高まるおそれがある。
				PDE5 阻害薬（クエン酸シルデナフィル，塩酸バルデナフィル）	（1）本剤との併用により，血圧低下を助長するおそれがある。 （2）本剤との併用により，PDE5 阻害薬の血中濃度が低下する可能性がある。 （3）本剤との併用により，シルデナフィルの血中濃度が低下し，本剤の血中濃度が上昇する。	（1）両剤の薬理的な相加作用等が考えられる。 （2）本剤の CYP3A4 誘導作用により，この酵素で代謝される PDE5 阻害薬の血中濃度を低下させる可能性がある。 （3）本剤の CYP3A4 誘導作用により，シルデナフィルの血中濃度を低下させる。また，機序は不明であるが，シルデナフィルは本剤の血中濃度を上昇させる。			
				HIV 感染症治療薬（リ	本剤の血中濃度が上昇	これらの薬剤の			

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物			タダラフィル
		トナビル 等)	し、本剤の副 作用が発現 しやすくな るおそれ がある。	CYP3A4 阻 害作用によ り、本剤の血 中濃度を上 昇させる可 能性がある。	
副作用 成人 外国で実施された第 III 相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験），第 III 相試験からの長期継続投与試験及びエポプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3%であった。主な副作用は頭痛（40.7%），消化不良（13.5%），潮紅（13.2%），悪心（10.5%），下痢（10.3%）等であった。（承認時）国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%），潮紅（18.2%），鼻出血（6.8%），めまい（4.5%），下痢（4.5%）等であった。（製造販		*経口剤，注射剤は国内未発売			副作用 承認時までには、肺動脈性肺高血圧患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤 2.5～40mg 群に割り付けられた総症例 323 例（日本人患者 23 例を含む）中 185 例（57.3%）に副作用が認められた。また、それに続く長期継続試験において、本剤 20～40mg 群に割り付けられた総症例 357 例（日本人患者 22 例を含む）中 176 例（49.3%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（27.6%），潮紅（6.2%），浮動性めまい（5.3%），筋痛（5.0%）等であった。 (1) 重大な副作用 過敏症（発疹，蕁麻疹，顔面浮腫，剥脱性皮膚炎，Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：本剤の投与により（男

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル				
	売後臨床試験終了時) 小児 国際共同試験で実施された第 III 相試験および長期継続試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 229 例のうち 110 例に副作用が発現し、発現率は 48.0%であった。主な副作用は頭痛（14.0%）、嘔吐（6.1%）、腹痛（5.2%）等であった。国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 6 例のうち 3 例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛 2 例、鼻出血 2 例であった。（申請時）	等の上昇を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照] 2) 汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血（頻度不明 ^{注2)} ）：汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少，貧血（ヘモグロビン減少）があらわれることがあるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止など適切な処置をとること。[「重要な基本的注意」の項参照] 3) 心不全，うっ血性心不全（頻度不明 ^{注2)} ） 心不全が増悪することがあるので、投与中は観察を十分に行い、体液貯留，急激な体重増加，心不全症状・徴候（息切れ，動悸，心胸比増大，胸	性勃起不全治療剤としての投与を含む），発疹，蕁麻疹，顔面浮腫，剥脱性皮膚炎，Stevens-Johnson 症候群等の過敏症が，ごくまれに報告されている。このような症状が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用				
			副作用分類	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
			循環器	潮紅	ほてり，動悸	低血圧，胸痛，失神，レイノー現象，血腫，心不全	心筋梗塞 ^{注2)} ，心突然死 ^{注2)} ，頻脈，高血圧
			感覚器		霧視	眼充血，視覚障害，回転性めまい，眼乾燥，眼痛，結膜出血，視力低下，眼の異常	非動脈炎性前部虚血性視神経症 ^{注3)} ，網膜静脈閉塞，視野欠損

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛，めまい	錯感覚	片頭痛，感覚鈍麻，失神
血管障害	潮紅	低血圧，ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良，腹痛，悪心，下痢	嘔吐，胃炎，胃食道逆流性疾患	腹部不快感，便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛，筋痛，背部痛，筋痙攣，関節痛，顎痛	頸部痛
呼吸器，胸部及び縦隔		鼻出血，咳嗽，鼻閉，呼吸	咽喉頭疼痛，鼻咽頭炎，

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩				ボセンタン水和物				タダラフィル				
	障害		困難	鼻漏，気管支炎，上気道感染	水等）が増悪あるいは発現した場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用（国内及び海外データ） 次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量及び投与中止など適切な処置をとること。							感	
	眼障害		色視症（青視症，黄視症など），霧視，結膜充血，眼痛，複視，屈折障害，白内障，羞明，網膜血管障害，光視症	結膜炎，眼部不快感，網膜出血，視覚の明るさ，眼痛，複視，屈折障害，光輪視，視野欠損，眼出血，色覚異常，流涙増加，眼圧迫感，眼刺激，眼部腫脹，眼変性障害，視力障害，視力低下					消化器		下痢，悪心，消化不良，胃食道逆流性疾患，嘔吐，上腹部痛	腹部膨満，胃炎，口内乾燥，鼓腸，腹部不快感，胃不快感	腹痛
						10%以上 注1)	10%未満 注1)	頻度不明 注2)	肝臓			AST（GO T）増加	
					神経系障害	頭痛	体位性めまい	浮動性めまい	筋骨格	筋痛	背部痛，四肢痛，筋痙攣，筋縮，関節痛	関節炎，筋骨格硬直，四肢不快感	
					心臓障害		動悸						
					血管障害		ほてり，潮紅，血圧低下						
					呼吸器，胸郭及び縦隔障害			呼吸困難	精神・神経系	頭痛，浮動性めまい		睡眠障害，うつ病，下肢静止不能症候群，感覚鈍麻，錯感覚	脳卒中 ^{注2)} ，片頭痛
	耳及び迷路障害			耳鳴，難聴	胃腸障害			悪心，嘔吐，下痢					
	皮膚及び皮下組織障害		そう痒症，発疹，紅斑	多汗症	肝胆道系障害	肝機能異常							
	一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫，胸痛，疲労，発熱	疼痛，無力症，倦怠感，胸部不快感，熱感	皮膚及び皮下組織障害			皮膚炎，そう痒症，発疹	泌尿・生殖器		月経過多		持続勃起症，勃起延

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一	般	的	名	称	シルデナフィルクエン酸塩				ボセンタン水和物				タダラフィル											
				心臓障害				動悸，頻脈，心粗動，チアノーゼ	筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	背部痛		呼吸器		鼻閉，鼻出血，呼吸困難	副鼻腔うっ血	長							
				精神障害				不眠症																
				代謝及び栄養障害			食欲不振				全身障害及び投与局所様態	倦怠感	下肢浮腫，疲労	発熱，浮腫	皮膚		発疹	そう痒症	多汗症					
				血液およびリンパ系障害				貧血			臨床検査	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GT（GTP）上昇，白血球数減少，ヘモグロビン減少	Al-P上昇，赤血球数減少，好酸球数増加，ヘマトクリット減少	血小板数減少，ビリルビン上昇	血液		貧血	INR増加						
				生殖系及び乳房障害				自発陰茎勃起，勃起増強，持続勃起症							その他		末梢性浮腫，体重増加，疲労	顔面浮腫，挫傷，疼痛，腫脹，食欲不振，浮腫，食食細胞性組織球症						
				臨床検査				体重減少，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少			代謝及び栄養障害				体液貯留									
				成人および小児PAH患者を対象とした臨床試験を合算した。 成人：国内臨床試験 1 試験及び外国で実施された臨床試験 3 試験の結果を合算した。外国試験 3 試験における本剤の投与量は，20mg1 日 3 回，40mg1 日 3 回，80mg1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20mg1 日 3 回である） 小児：国内臨床試験 1 試験及び国際共同試験 2													注 1) 成人及び小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国内及び海外臨床試験成績より算出した。 注 2) 自発報告等の頻度の算出できない副作用については頻度不明とした。				注 1) 自発報告等を含む情報であるため，頻度不明。 注 2) 心筋梗塞，心突然死，脳卒中等の重篤な有害事象が本剤の投与後に報告されている。しかし，これらのほとんどの症例が本剤投与前から心血管系障害等の危険因子を有していたことが報告されており，これらの事象が本剤，性行為又は患者が以前から有していた心血管系障害の危険因子に起因して発現したものなのか，又は，これらの要因の組合せにより発現したものなのかを特定することはできない。 注 3) 「その他の注意」の項参照			

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	試験の結果を合算した。国際共同試験 2 試験における本剤の投与量は、10mg1 日 3 回、20mg1 日 3 回、40mg1 日 3 回、80mg1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は体重 20kg 超の小児には、20mg を 1 日 3 回、体重 20kg 以下の小児には、10mg を 1 日 3 回である）。		
	高齢者への投与 高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照]	高齢者への投与 －	高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。 [「薬物動態」の項参照]
	妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2) 授乳婦 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]	妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [動物実験で催奇形性が報告されている] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない]	妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。] (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]
	小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児又は体重 8kg 未満の幼児及び小児に対する安全性は確立していない。	小児等への投与 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児及び新生児に対する使用経験がない]	小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]
	過量投与 (1) 症状	過量投与 過量投与は、重度の血圧低下を起こ	過量投与 (1) 徴候・症状

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>外国において、健康被験者に 800mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。</p> <p>200mg 投与では有害事象（頭痛，潮紅，めまい，消化不良，鼻炎，視覚異常）の発現率は増加した。</p> <p>(2) 措置方法</p> <p>過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p>	<p>す可能性がある。</p>	<p>外国において、健康成人に本剤を 500mg まで単回投与した場合及び勃起不全患者に本剤 100mg を反復投与した場合の副作用は、低用量で認められたものと同様であった。</p> <p>(2) 処置</p> <p>過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p>
	<p>適用上の注意</p> <p>〔レバチオ錠〕</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>〔レバチオ OD フィルム〕</p> <p>薬剤交付時：アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導するこ</p>	<p>適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時</p> <p>1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている〕</p> <p>2) 本剤は小児が容易に中身を取り出せないように包装に工夫が施されているため、PTP シートから取り出す際には、</p>	<p>適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>と。</p> <p>服用時：本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると崩壊するため、唾液のみ（水なし）で服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。</p> <p>〔レバチオ懸濁用ドライシロップ〕</p> <p>薬剤交付時：ドライシロップの状態 で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。</p> <p>調製方法：本剤の容器に水 60mL を加えて振り混ぜた後、さらに水 30mL を加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1 瓶について 90mL の水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして 10mg/mL の溶液 112mL となる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。</p> <p>投与時：調製後のシロップ剤を約 10 秒間振とう後、正確に 1 回量を量り とること。</p> <p>保存時：調製後のシロップ剤は、30℃ 以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から 30 日以内に使用し、残液 および容器は廃棄すること。</p>	<p>裏面の目印箇所から保護フィルムを剥がした後、ゆっくりと指の腹で錠剤を押し出すようにして取り出すよう指導すること。</p> <p>(2) 分割後 本剤を分割後は、密閉容器にて室温で保管の上、3 ヶ月以内に使用すること。</p> <p>(3) 服用時 スプーン等に少量の水（錠剤を覆う程度の量）を入れ、これに本剤を加えて分散してから服用すること。さらに、使用したスプーン等に再度少量の水を加え服用すること。可能な場合には、服用後にコップ一杯程度の水を飲むこと。本剤の分散には、水以外を使用しないこと。</p>	

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>その他の注意</p> <p>(1) 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。</p> <p>(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となり</p>	<p>その他の注意</p> <p>(1) エンドセリン受容体拮抗薬の一部において、10 週以上の投与により雄ラットで輸精管の萎縮、精子数減少、受胎率低下が認められた。</p> <p>(2) 海外において、ボセンタン水和物普通錠の投与により肝硬変及び肝不全があらわれたとの報告がある。</p>	<p>その他の注意</p> <p>(1) 勃起不全治療剤として使用されたタダラフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がタダラフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにタダラフィル投与後に認められたものもあった。その他は、タダラフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、タダラフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。</p> <p>(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療剤として使用された本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION) の発現が報告されている^{8),9)}。これ</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>うる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは，NAION の危険因子〔年齢（50 歳以上），糖尿病，高血圧，冠動脈障害，高脂血症，喫煙等〕を有していた。</p> <p>外国において，NAION を発現した 45 歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では，PDE5 阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍の期間内（シルデナフィルの場合約 1 日以内に相当）は，NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている¹³⁾。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが，急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において，まれに報告されている。</p> <p>(4) 薬剤との因果関係は明らかではなく，適応外であるが，外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時，肺出血が発現したと報告されている。</p> <p>(5) 小児を対象とした長期投与試験において，承認用量を超えた高</p>		<p>らの患者の多くは，NAION の危険因子〔年齢（50 歳以上），糖尿病，高血圧，冠動脈障害，高脂血症，喫煙等〕を有していた¹⁰⁾。</p> <p>外国において，NAION を発現した 45 歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では，PDE5 阻害剤の投与から消失半減期（$T_{1/2}$）の 5 倍の期間内（タダラフィルの場合約 4 日以内に相当）は，NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている¹¹⁾。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが，外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に，まれに，痙攣発作の発現が報告されている^{12),13)}。</p> <p>(4) 薬剤との因果関係は明らかではないが，外国において本剤を含む PDE5 阻害剤投与後に，まれに，急激な聴力低下又は突発性難聴が報告されている。これらの患者では，耳鳴りやめまいを伴うことがある。</p> <p>(5) アルコール飲用時に本剤を投与した外国の臨床薬理試験（本剤 10mg, 20mg）において，アル</p>

Table 1. 同種同効品一覧表（レバチオ錠，トラクリア小児用分散錠およびアドシルカ錠）

一 般 的 名 称	シルデナフィルクエン酸塩	ボセンタン水和物	タダラフィル
	<p>用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(6) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。</p> <p>(7) ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45 及び 200mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6 ヶ月，12 ヶ月）の最高用量 50mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。</p> <p>(8) 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。</p>		<p>コール血中濃度、本剤の血漿中濃度のいずれも相互に影響を受けなかったが、アルコールを高用量（0.7g/kg）飲用した被験者において、めまいや起立性低血圧が報告された^{14),15)}。</p> <p>(6) 25mg/kg/day 以上の用量でタダラフィルをイヌに 3～12 ヶ月間連日経口投与した毒性試験において、精巣重量の低下、精細管上皮の変性、精巣上体の精子数の減少が認められたとの報告がある。ヒトにおける精子形成能に対する影響を検討した外国臨床試験の一部では平均精子濃度の減少が認められたが、精子運動率、精子形態及び生殖ホルモン値はいずれの試験においても変化が認められなかった^{16),17)}。</p>
作 成 ・ 改 訂 年 月	2017 年●月改訂（第●版）	2016 年 10 月改訂（第 2 版）	2017 年 2 月改訂（第 5 版）
備 考	—	—	—

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

レバチオ[®]錠20mg

Revatio[®] Tablets 20mg

シルデナフィルクエン酸塩錠

レバチオ[®]ODフィルム20mg

Revatio[®] OD Film 20mg

シルデナフィルクエン酸塩口腔内崩壊フィルム

レバチオ[®]懸濁用ドライシロップ 900mg

Revatio[®] Dry Syrup for Suspension 900mg

シロップ用シルデナフィルクエン酸塩

貯 法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

	錠	ODフィルム	ドライシロップ
承認番号	22000AMX00022	XXXXXXX	XXXXXXX
薬価収載	2008年4月	●年●月	●年●月
販売開始	2008年4月	●年●月	●年●月
国際誕生	2005年6月		

注意－医師の処方箋により使用すること

【警 告】

本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕




ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】


- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者〔「警告」、「相互作用」の項参照〕
- (3)重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C）
- (4)リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、テラプレビル及びコビススタット含有製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5)アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (6)可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

レバチオ錠 1錠中：

有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩 28.09 mg (シルデナフィルとして 20 mg)		
添 加 物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン		
性状	白色フィルムコート錠		
外形			識別 コード
上面	下面	側面	
			Pfizer RVT20
直径 6.5 mm	厚さ 3.3 mm	重量 0.12 g	

レバチオ OD フィルム 1フィルム中：

成分	販売名	レバチオODフィルム20mg
有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩 28.09 mg (シルデナフィルとして 20 mg)	
添 加 物	クロスボドン、スクラロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ボビドン、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、マクロゴール400、酸化チタン、三二酸化鉄、ユーメントール、香料	
色調等	うすい赤色	
外形	 短辺 16 mm 長辺 24 mm 厚み 約0.2 mm 表・裏	

レバチオ懸濁用ドライシロップ 1瓶中：

有効成分 (含量)	シルデナフィルクエン酸塩 1264 mg (シルデナフィルとして 900 mg)
添 加 物	D-ソルビトール、無水クエン酸、スクラロース、クエン酸ナトリウム水和物、キサンタンガム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、香料
性状	赤色の粒子を含む白色～微赤色の粉末（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 肺動脈性肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。
2. 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。
3. 小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。
4. 小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。

【用法・用量】

〔レバチオ錠・レバチオ OD フィルム〕

成人

通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

〔レバチオ懸濁用ドライシロップ〕

成人

通常、シルデナフィルとして1回 20 mg を1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。

体重 20 kg 超の場合：通常、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【レバチオ OD フィルム】

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲みこむこと。【「適用上の注意」の項参照】

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕
- (2)出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔ニトロプルシドナトリウム（NO 供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕
- (3)チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。（「相互作用」の項参照）〕
- (4)重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr<30 mL/min）のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕
- (5)軽度又は中等度の肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので、慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕
- (6)α 遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (7)低血圧（血圧<90/50 mmHg）、体液減少、重度左室流出路閉塞、自律神経機能障害等が認められる患者〔本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。〕
- (8)網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。〕
- (9)カルペリチドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (10)高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕
- (11)陰茎の構造上欠陥（屈曲、陰茎の線維化、Peyronie 病等）のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり、その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕
- (12)鎌状赤血球貧血の患者〔持続勃起症の素因となり得る。また、鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において、プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され、試験が早期中止された。〕
- (13)多発性骨髄腫、白血病等の患者〔持続勃起症の素因となり得る。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には、有効性、安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。
- (2)肺血管拡張薬は、肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。
- (3)めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。
- (4)出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。【「相互作用」の項参照】

- (5)本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。【「その他の注意」の項参照】
- (6)本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。【「その他の注意」の項参照】
- (7)4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。

3. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。【「薬物動態」の項参照】

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
硝酸薬及び NO 供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）【「警告」の項参照】	併用により、降圧作用を増強することがある ^{1)～4)} 。	NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） ダルナビル含有製剤（ブリジスタ、プレジコビックス） インジナビル（クリキシパン） イトラコナゾール（イトリゾール） テラプレビル（テラビック） コピシタット含有製剤（スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最高血漿中濃度（Cmax）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）がそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した ⁵⁾ 。【「薬物動態」の項参照】	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
アミオダロン塩酸塩（アンカロン錠）	アミオダロン塩酸塩による QTc 延長作用が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン塩酸塩の併用により、QTc 延長があらわれるおそれがあるとの報告がある ⁶⁾ 。
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデムパス）	併用により、症候性低血圧を起こすことがある ⁷⁾ 。	リオシグアト投与により細胞内 cGMP 濃度が増加し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の細胞内濃度が増大し、全身血圧に相加的な影響を及ぼすおそれがある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害薬（サキナビル、エリスロマイシン、シメチジン、アタザナビル、ネルフィナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）	本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告がある。 サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジンとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5～2.6 倍及び 1.6～3.1 倍に増加した ^{5, 8, 9)} 。【「薬物動態」の項参照】	CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。
CYP3A4 誘導薬（デキサメタゾン、フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	これらの薬剤により誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン (トラクリア)	(1)本剤との併用により、血圧低下作用が増強するおそれがある。 (2)ボセンタンとの併用により、本剤の血漿中濃度が低下し、Cmax 及び AUC がそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した ¹⁰⁾ 。 [「薬物動態」の項参照]	(1)両剤の薬理学的な相加作用等が考えられる。 (2)ボセンタンにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
降圧薬	アムロジピン等の降圧剤との併用で降圧作用を増強したとの報告がある ^{3, 11)} 。	本剤は血管拡張作用による降圧作用を有するため、併用による降圧作用を増強することがある。
α遮断薬	ドキシゾニン等のα遮断剤との併用でめまい等の自覚症状を伴う血圧低下を来したとの報告がある ¹²⁾ 。 起立性低血圧が発現することを最小限に抑えるため、本剤を投与する前にα遮断薬療法中の患者の血行動態が安定していることを確認すること。	
カルベリチド	併用により降圧作用が増強するおそれがある。	
ビタミンK拮抗薬 (ワルファリン)	併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まることがある。	

4. 副作用

成人

外国で実施された第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエボプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3%であった。主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。（承認時）

国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）、めまい（4.5%）、下痢（4.5%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時）

小児

国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験および長期継続試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 229 例のうち 110 例に副作用が発現し、発現率は 48.0%であった。主な副作用は頭痛（14.0%）、嘔吐（6.1%）、腹痛（5.2%）等であった。

国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 6 例のうち 3 例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛 2 例、鼻出血 2 例であった。（申請時）

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
神経系障害	頭痛、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	血管障害
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、筋痛、背部痛、筋痙攣、関節痛、顎痛	頸部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、咳嗽、鼻閉、呼吸困難	咽喉頭疼痛、鼻咽頭炎、鼻淵、気管支炎、上気道感染

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
眼障害		色視症（青視症、黄視症など）、霧視、結膜充血、眼充血、視覚障害、白内障、羞明、網膜血管障害、光視症	結膜炎、眼部不快感、網膜出血、視覚の明るさ、眼痛、複視、屈折障害、光輪視、視野欠損、眼出血、色覚異常、流涙増加、眼圧迫感、眼刺激、眼部腫脹、眼変性障害、視力障害、視力低下
耳及び迷路障害			耳鳴、難聴
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、紅斑	多汗症
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫、胸痛、疲労、発熱	疼痛、無力症、倦怠感、胸部不快感、熱感
心臓障害			動悸、頻脈、心粗動、チアノーゼ
精神障害			不眠症
代謝及び栄養障害		食欲不振	
血液およびリンパ系障害			貧血
生殖系及び乳房障害			自発陰茎勃起、勃起増強、持続勃起症
臨床検査			体重減少、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少

成人および小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を合算した。

成人：国内臨床試験 1 試験及び外国で実施された臨床試験 3 試験の結果を合算した。外国試験 3 試験における本剤の投与量は、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20 mg 1 日 3 回である）

小児：国内臨床試験 1 試験及び国際共同試験 2 試験の結果を合算した。国際共同試験 2 試験における本剤の投与量は、10 mg 1 日 3 回、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は体重 20 kg 超の小児には、20 mg を 1 日 3 回、体重 20 kg 以下の小児には、10 mg を 1 日 3 回である）。

5. 高齢者への投与

高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]

(2)授乳婦

授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は体重 8 kg 未満の幼児及び小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1)症状

外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。

(2)措置方法

過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いいため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

9. 適用上の注意

〔レバチオ錠〕

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

〔レバチオODフィルム〕

薬剤交付時：アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。

服用時：本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させると崩壊するため、唾液のみ（水なし）で服用可能である。また、水で服用することでもできる。なお、本剤は寝たままの状態では服用させないこと。

〔レバチオ懸濁用ドライシロップ〕

薬剤交付時：ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。

調製方法：本剤の容器に水 60 mL を加えて振り混ぜた後、さらに水 30 mL を加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1 瓶について 90 mL の水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして 10 mg/mL の溶液 112 mL となる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。

投与時：調製後のシロップ剤を約 10 秒間振とう後、正確に 1 回量を量りとりすること。

保存時：調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から 30 日以内に使用し、残液および容器は廃棄すること。

10. その他の注意

(1) 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。

(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。

外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施された自己対照研究では、PDE5 阻害薬の投与から半減期（ $t_{1/2}$ ）の 5 倍の期間内（シルデナフィルの場合約 1 日以内に相当）は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている¹³⁾。

(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。

(4) 薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。

(5) 小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。〔「臨床成績」の項参照〕

(6) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。

(7) ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45 及び 200 mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6 ヶ月、12 ヶ月）の最高用量 50 mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。

(8) 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人 20 名にシルデナフィル 25、50、100 及び 150 mg^注を単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 105、192、425 及び 674 ng/mL であった。0 時間から最終濃度測定時間（ t ）までの AUC（ AUC_t ）はそれぞれ 231、504、1148 及び 1977 ng·hr/mL であり、投与量に比例して増加した。血漿中のシルデナフィルは終末相における消失半減期（ $t_{1/2}$ ）3.23～3.31 時間で速やかに消失した¹⁴⁾。（表 1 及び図 1）

表 1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25	0.8±0.6	105±62	231±103	—	—
50	0.9±0.4	192±102	504±202	—	—
100	0.8±0.4	425±147	1148±274	1190±301	3.31±0.81
150	0.9±0.5	674±239	1977±733	2044±721	3.23±0.73

算術平均値±標準偏差（ $n=20$ ）

T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間

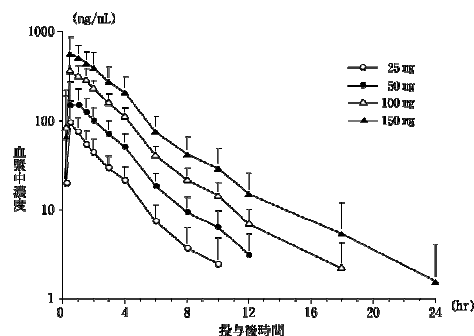
C_{max} ：最高血漿中濃度

AUC_t ：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積

AUC_{∞} ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積

$t_{1/2}$ ：消失半減期

図 1 シルデナフィルを健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



(2) 反復投与（外国人データ）

健康成人 9 又は 10 名にシルデナフィル 25、50 及び 75 mg^注を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与したところ、投与後 1.3 時間付近で C_{max} に到達した。10 日目における 25、50 及び 75 mg 投与量群の C_{max} はそれぞれ 155、327 及び 535 ng/mL、0 時間から 8 時間までの AUC（ AUC_8 ）はそれぞれ 438、1032 及び 1837 ng·hr/mL であった。シルデナフィルは反復投与後 3 日以内に定常状態に達した¹⁵⁾。

(3) バイオアベイラビリティ（外国人データ）

健康成人 12 名にシルデナフィル 50 mg^注を単回経口又は静脈内投与したところ、経口投与後のシルデナフィルのバイオアベイラビリティは 41% であった¹⁶⁾。

2. 分布

平衡透析法による in vitro 試験において、シルデナフィルの血漿蛋白結合率は、0.01～10.0 µg/mL の濃度範囲で 96.2～96.5% であり、濃度によらず一定値を示した¹⁸⁾。シルデナフィルは主にアルブミンと結合した¹⁹⁾。

3. 代謝・排泄

(1) 健康成人 6 名にシルデナフィル 10、25、50、75、100 及び 150 mg^注を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は、0.3～0.6% とわずかであり、投与量に関係なくほぼ一定の値を示した²⁰⁾。

(2) 健康成人 6 名にシルデナフィル 50 又は 100 mg^注を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の投与量に対する未変化体の 24 時間毎の尿中排泄率は 0.2～0.9% の間で推移し、単回投与時と同程度であり反復投与による変化はなかった²¹⁾。

(3) シルデナフィルは主として肝臓で代謝され、その主要代謝物 N-脱メチル体の生成速度は CYP3A4 が最も速く、次いで CYP2C9 であった²²⁾。

4. 食事の影響

〔レバチオ錠〕

健康成人 16 名にシルデナフィル 50 mg^(注)を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルの T_{max} の平均値は食後及び空腹時投与でそれぞれ 3.0 及び 1.2 時間であり、食後投与により吸収速度が有意に減少し、T_{max} が 1.8 時間延長することが認められた。C_{max} の平均値は食後投与で 149 ng/mL、空腹時投与で 255 ng/mL であり、AUC_∞ の平均値はそれぞれ 697.5 及び 806.2 ng・hr/mL であった。食後投与により C_{max} 及び AUC_∞ は空腹時に比べてそれぞれ 42% 及び 14% 有意に減少した⁽²³⁾。

【レバチオ懸濁用ドライシロップ】(外国人データ)

健康成人 12 名にドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル 20 mg を食後又は空腹時に単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響を検討した。シルデナフィルの T_{max} の中央値は食後及び空腹時投与でそれぞれ 3.0 及び 0.5 時間であり、食後投与により吸収速度が減少し、T_{max} が 2.5 時間延長した。C_{max} の平均値は食後投与で 48.0 ng/mL、空腹時投与で 103.8 ng/mL であり、AUC_∞ の平均値はそれぞれ 282.2 及び 254.6 ng・hr/mL であった。食後投与により C_{max} 及び AUC_∞ は空腹時に比べてそれぞれ 53% 減少及び 11% 増加した⁽²⁴⁾。

5. 成人肺動脈性肺高血圧症患者 (日本人)

成人肺動脈性肺高血圧症患者 9 名にシルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の定常状態における C_{max}、T_{max}、AUC_s、定常状態時の平均血漿中濃度 (C_{ss,av}) 及びトランプ濃度の平均値はそれぞれ 164.9 ng/mL、1.1 時間、545.1 ng・hr/mL、68.1 ng/mL 及び 19.6 ng/mL であった⁽²⁵⁾。

6. 小児肺動脈性肺高血圧症患者 (日本人)

体重 20 kg 以下の小児肺動脈性肺高血圧症患者 3 名に、シルデナフィル 10 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の定常状態における C_{max}、AUC_s、C_{ss,av} 及びトランプ濃度の平均値は、219.0 ng/mL、395.3 ng・hr/mL、49.4 ng/mL 及び 8.0 ng/mL であり、T_{max} の中央値は 1.0 時間であった⁽²⁶⁾。また、体重 20 kg 超の小児肺動脈性肺高血圧症患者 3 名に、シルデナフィル 20 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の定常状態における C_{max}、AUC_s、C_{ss,av} 及びトランプ濃度の平均値は、114.3 ng/mL、357.3 ng・hr/mL、44.6 ng/mL 及び 18.6 ng/mL であり、T_{max} の中央値は 1.0 時間であった⁽²⁶⁾。

7. 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者 (65 歳以上) 15 名及び健康若年者 (18~45 歳) 15 名にシルデナフィル 50 mg^(注) を単回経口投与した時の T_{max} は、高齢者及び若年者でそれぞれ 1.2 時間及び 1.1 時間となりほぼ同様であった。C_{max} は高齢者で 302.5 ng/mL、若年者で 178.2 ng/mL であり、高齢者は若年者より 60~70% 高い値を示した。AUC_∞ は高齢者及び若年者でそれぞれ 1077.0 及び 586.0 ng・hr/mL となり、高齢者が若年者の約 2 倍高い値を示した。t_{1/2} は高齢者で 3.8 時間、若年者で 2.6 時間であり、高齢者において長かった。高齢者ではクリアランスが 48% 低下した⁽²⁷⁾。

8. 腎機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者 8 名及び腎機能障害患者 16 名にシルデナフィル 50 mg^(注) を単回経口投与した時、腎機能の低下が軽度 (クレアチニンクリアランス: C_{cr}=50~80 mL/min) 及び中等度 (C_{cr}=30~49 mL/min) の腎機能障害患者では血漿中シルデナフィルの C_{max} 及び AUC_∞ は健康被験者における値と有意差がなかったが、重度腎機能障害患者 (C_{cr}<30 mL/min) では C_{max} 及び AUC_∞ ともに健康被験者に比べて約 2 倍高い値を示した⁽²⁷⁾。

9. 肝機能障害患者 (外国人データ)

健康被験者 12 名及び肝機能障害患者 12 名にシルデナフィル 50 mg^(注) を単回経口投与した時のシルデナフィルの C_{max} 及び AUC_∞ の平均値は健康被験者と比較して、それぞれ約 47% 及び 85% 増加し、シルデナフィルの経口クリアランスは 46% 低下した⁽²⁶⁾。

10. 薬物間相互作用 (外国人データ)

(1) リトナビル (強力な CYP3A4 阻害薬)

健康成人において、リトナビル 500 mg (1 日 2 回) の反復投与時に、シルデナフィル 100 mg^(注) を単回併用投与したときのシルデナフィルの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 3.9 倍及び 10.5 倍に増加した⁽⁵⁾。

(2) サキナビル、エリスロマイシン及びシメチジン (CYP3A4 阻害薬)

健康成人において、サキナビル 1200 mg (1 日 3 回) 又はエリスロマイシン 500 mg (1 日 2 回) の反復投与時にシルデナフィル 100 mg^(注) を、またシメチジン 800 mg (1 日 1 回) の反復投与時にシルデナフィル 50 mg を単回併用投与したときのシルデナフィルの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.5~2.6 倍及び 1.6~3.1 倍に増加した^(5, 8, 9)。

(3) ボセンタン (CYP3A4 及び CYP2C9 誘導薬)

1) 健康成人において、シルデナフィル 80 mg (1 日 3 回)^(注) 及びボセンタン 125 mg (1 日 2 回) を反復併用投与したときのシルデナフィルの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少し

た。また、ボセンタンの C_{max} 及び AUC は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.4 倍及び 1.5 倍に増加した⁽¹⁰⁾。

2) 成人肺動脈性肺高血圧症患者にシルデナフィル 20 mg (1 日 3 回) とボセンタン 62.5~125 mg (1 日 2 回) を併用投与した時、ポピュレーション PK 解析から得られたボセンタン併用投与時のシルデナフィルの C_{ss,av} は、シルデナフィル単独投与時と比較して 0.27 倍に減少した。一方、シルデナフィル 20 mg (1 日 3 回) との併用投与時のボセンタンの C_{ss,av} は、ボセンタン単独投与時と比較して 1.2 倍に増加した⁽²⁸⁾。

注) 本剤の承認用法用量は、成人には 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与、1 歳以上の小児には、体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合: 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与、体重 20 kg 超の場合: 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与である。

11. 生物学的同等性

(1) 【レバチオ懸濁用ドライシロップ】(外国人データ)

健康成人 42 名に、クロスオーバー法によりドライシロップ剤を水で懸濁したシロップ剤としてシルデナフィル 20 mg 及びレバチオ錠 20mg をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。本試験の結果から、ドライシロップ剤 (シルデナフィルとして 20 mg) はレバチオ錠 20mg と生物学的に同等であることが確認された⁽²⁹⁾。

図2 レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルデナフィルとして 20 mg) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

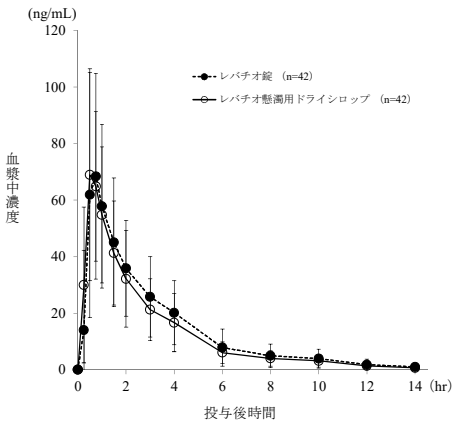


表2 レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルデナフィルとして 20 mg) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・hr/mL)	T _{max} * (hr)	t _{1/2} (hr)
レバチオ懸濁用ドライシロップ (シルデナフィルとして 20 mg)	78.9 ± 35.1	178 ± 86	0.50 (0.25-1.50)	2.46 ± 0.41
レバチオ錠 20mg	82.3 ± 35.9	197 ± 91	0.75 (0.25-6.03)	2.51 ± 0.46

* T_{max} は中央値 (範囲)、その他のパラメータは算術平均値 ± 標準偏差 (n=42)

C_{max} : 最高血漿中濃度
AUC_t : 0 時間から最終定量化可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間
t_{1/2} : 消失半減期

(2) 【レバチオ OD フィルム】

健康成人男性 40 又は 93 名に、クロスオーバー法によりレバチオ OD フィルム 20mg (水なし又は水で服用) 及びレバチオ錠 20mg (水で服用) をそれぞれ空腹時単回経口投与したときの、シルデナフィルの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下の図及び表の通りであった。レバチオ OD フィルム 20mg は、水なし又は水で服用した場合のいずれにおいても、レバチオ錠 20mg と生物学的に同等であることが確認された⁽¹⁷⁾。

1) 水なしで服用

図3 レバチオ OD フィルム 20mg (水なしで服用) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

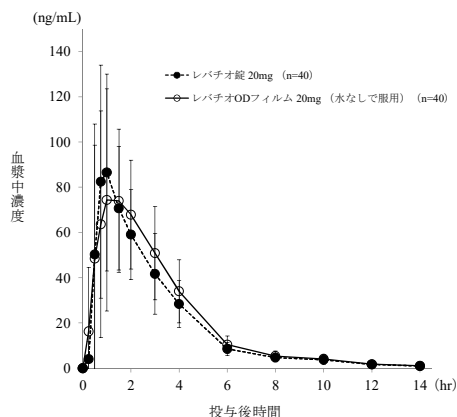


表3 レバチオ OD フィルム 20mg (水なしで服用) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₄ (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
OD フィルム 20mg (水なしで服用)	103±40	294±91	1.5±0.9	2.24±0.43
レバチオ錠 20mg (水で服用)	106±47	269±83	1.3±0.8	2.33±0.59

算術平均値±標準偏差 (n=40)

C _{max}	: 最高血漿中濃度
AUC ₀₋₁₄	: 0 時間から 14 時間 (最終サンプリング時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
T _{max}	: 最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	: 消失半減期

2) 水で服用

図4 レバチオ OD フィルム 20mg (水で服用) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの血漿中濃度推移

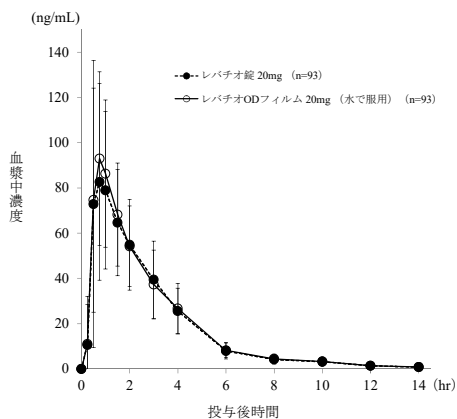


表4 レバチオ OD フィルム 20mg (水で服用) およびレバチオ錠 20mg を健康成人に単回経口投与したときのシルデナフィルの薬物動態パラメータ

剤形及び投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₄ (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
OD フィルム 20mg (水で服用)	106±41	265±83	0.9±0.5	2.22±0.57
レバチオ錠 20mg (水で服用)	104±49	256±83	1.0±0.7	2.14±0.47

算術平均値±標準偏差 (n=93)

C _{max}	: 最高血漿中濃度
AUC ₀₋₁₄	: 0 時間から 14 時間 (最終サンプリング時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
T _{max}	: 最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	: 消失半減期

【臨床成績】

成人

1. 国内における臨床成績

肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤 20 mg を 1 日 3 回、12 週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した (n=21)。投与開始前の WHO 機能分類の内訳は、クラス II が 7 例、クラス III が 14 例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が 6 例、家族性肺動脈性肺高血圧症が 5 例、各種基礎疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 10 例であった。運動耐容能の評価項目である 6 分間歩行距離は、投与 12 週後において投与開始前より平均で 84.2 m 延長した (n=20)。なお、投与 8 週後においても 6 分間歩行距離は、投与 12 週後と同程度の改善に達していた (n=19)。また、平均肺動脈圧は、投与 12 週後において投与開始前より平均で 4.7 mmHg 低下した (n=20)。その他の血行動態パラメータも以下のとおりであった²⁵⁾。(表 5)

表 5 投与開始前から投与 12 週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値	(95%信頼区間)
6 分間歩行距離 (m)	84.2	(49.1, 119.2)
平均肺動脈圧 (mmHg)	-4.7	(-8.5, -0.8)
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	-382.00	(-612.17, -151.83)
心拍出量 (L/min)	0.556	(0.088, 1.024)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-0.9	(-6.9, 5.2)
心拍数 (beats/min)	-4.14	(-7.62, -0.65)

2. 外国における臨床成績

(1)第Ⅲ相試験^{30, 31)}

肺動脈性肺高血圧症 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症、先天性心疾患の修復術後の肺動脈性肺高血圧症) 患者を対象とした本剤 20 (n=69)、40 (n=67) 及び 80 mg (n=71) 1 日 3 回投与における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した (プラセボ群; n=70)。運動耐容能の指標である 6 分間歩行距離での投与開始前から投与 12 週後の平均変化は、本剤 20 mg 投与群 (n=67) で 41.3 m の増加、プラセボ投与群 (n=66) で 3.7 m の減少であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な改善を示した (p<0.0001)。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与 12 週後の平均変化は、本剤 20 mg 投与群 (n=65) で 2.1 mmHg の低下、プラセボ投与群 (n=65) で 0.6 mmHg の上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.021)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった (表 6)。

表 6 投与開始前から投与 12 週後の変化 (運動耐容能及び血行動態)

	平均値 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	シルデナフィル 20 mgTID 群
6 分間歩行距離 (m)	-3.7 (-16.7, 9.3)	41.3 (27.9, 54.6)
平均肺動脈圧 (mmHg)	0.6 (-0.8, 2.0)	-2.1 (-4.3, 0.0)
肺血管抵抗係数 (dyne·sec/cm ⁵ /m ²)	113.2 (-99.9, 326.2)	-220.4 (-381.5, -59.2)
心拍出量 (L/min)	-0.08 (-0.37, 0.21)	0.39 (0.09, 0.68)
平均全身動脈圧 (mmHg)	-3.1 (-6.2, -0.1)	-2.6 (-5.1, -0.1)
心拍数 (beats/min)	-1.3 (-4.1, 1.4)	-3.7 (-5.9, -1.4)

(2)エボprostetrol との併用投与試験 (参考情報)³²⁾

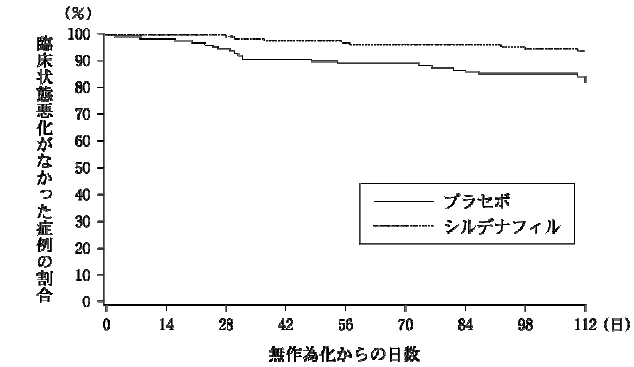
エボprostetrol による治療が行われている肺動脈性肺高血圧症 (原発性肺高血圧症、結合組織疾患を合併する肺動脈性肺高血圧症) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、シルデナフィル群の患者は、シルデナフィル 20 mg 1 日 3 回投与で 4 週間、その後 40 mg に増量して 4 週間、さらに 80 mg に増量して 8 週間の投与を行った。忍容性に問題があった場合には、試験中に 1 回のみ減量できることとした。投与開始 16 週後におけるシルデナフィルの用量は、20 (n=12)、40 (n=21) 及び 80 mg (n=101) 1 日 3 回投与であった (プラセボ群; n=131)。投与前から投与 16 週後までの 6 分間歩行距離の平均変化は、シルデナフィル群 (n=131) で 30.1 m 増加、プラセボ群 (n=119) で 4.1 m 増加であり、シルデナフィル群ではプラセボ群に比べて統計的に有意に増加した (p=0.0009)。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与 16 週後の平均変化は、シルデナフィル群 (n=117) で 3.6 mmHg の低下、プラセボ群 (n=102) で 0.2 mmHg の上昇であり、本剤はプラセボと比較して統計的に有意な低下を示した (p=0.00003)。その他の血行動態パラメータは以下のとおりであった (表 7)。臨床状態の悪化 (死亡、肺移植、肺高血圧による入院、エボprostetrol の用量変更及びボセンタン療法への導入) までの期間は、プラセボ群に比べてシルデナフィル群で統計的に有意 (p=0.0074) に長かった (図 5)。

表 7 投与開始前から投与 16 週後の変化（運動耐容能及び血行動態）*

	平均値（95%信頼区間）	
	プラセボ群	シルデナフィル群*
6 分間歩行距離（m）	4.1（-6.5、14.7）	30.1（19.2、41.0）
平均肺動脈圧（mmHg）	0.2（-1.0、1.3）	-3.6（-5.0、-2.3）
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm ⁵ /m ² ）	7.9（-61.4、77.2）	-296.0（-390.8、-201.3）
心拍出量（L/min）	-0.12（-0.33、0.09）	0.75（0.48、1.02）
平均全身動脈圧（mmHg）	-1.5（-3.7、0.7）	-4.0（-5.9、-2.1）
心拍数（beats/min）	0.8（-1.1、2.7）	-2.8（-4.7、-0.8）

*シルデナフィル群（20、40 及び 80 mg 1 日 3 回投与）による結果であり、未承認の用法・用量を含む

図 5 臨床状態悪化までの期間の Kaplan-Meier 曲線



小児

1. 国内における臨床成績²⁶⁾

日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした本剤 10 mg（体重 20 kg 以下）／20 mg（体重 20 kg 超）を 1 日 3 回、16 週間経口投与における有効性、安全性及び薬物動態を検討するための多施設共同、非盲検試験を実施した（n＝6）。投与開始前の WHO 機能分類の内訳は、クラスⅠが 2 例、クラスⅡが 3 例、クラスⅢが 1 例であった。また、肺動脈性肺高血圧症の臨床分類の内訳は、特発性肺動脈性肺高血圧症が 5 例、先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症が 1 例であった。有効性の評価項目である肺血管抵抗係数の各症例の成績は表 8 のとおりであり、投与開始前から投与 16 週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-145.76±602.56 dyne・sec/cm⁵/m²であった（n＝5）。また、平均肺動脈圧の投与開始前から投与 16 週後／中止時までの変化量の平均値±標準偏差は、-0.6±18.61 mmHg であった（n＝5）。その他の血行動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 8 投与開始前から投与 16 週後／中止時までの肺血管抵抗係数の変化

投与量	年齢（歳）	肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm ⁵ /m ² ）		
		投与開始前	16 週時 ／中止時	変化量
10 mg 1 日 3 回 （体重 20 kg 以下）	4	336.8	585.6	248.8
	1.6	871.2	204.8	-666.4
	1.7	1456.8	二	二
20 mg 1 日 3 回 （体重 20 kg 超）	14	2681.6	3268.8	587.2
	10	1033.6	974.4	-59.2
	10	2532	1692.8	-839.2

－：評価せず

表 9 投与開始前から投与 16 週後／中止時までの変化
（血行動態及び BNP、NT pro-BNP）

平均値±標準偏差	
BNP（pg/mL）	40.93±247.711（n＝6）
NT pro-BNP（pg/mL）	-73.07±1398.397（n＝6）
心拍出量（L/min）*	0.348±0.8023（n＝5）
平均全身動脈圧（mmHg）*	-2.6±15.69（n＝5）
心拍数（beats/min）*	8.0±16.17（n＝5）

2. 国際共同試験における臨床成績^{33、34)}

小児肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症、先天性心疾患もしくは結合組織疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症）患者を対象とした本剤の低用量（n＝42）、中用量（n＝56）及び高用量（n＝77）1 日 3 回投与（表 10）における有効性及び安全性を検討するためのプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（本剤の投与量は体重により決定、プラセボ群；n＝60）。心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量での投与開始前から投与 16 週後までの変化率の平均値±標準偏差は、本剤の全用量併合群（n＝77）で 10.24%±18.39%、プラセボ投与群（n＝29）で 0.53%±15.91%であり、本剤の全用量併合群とプラセボ投与群との間に有意差は認められなかった〔p＝0.056、投与群を因子とし、臨床分類（原発性 PAH、続発性 PAH）、体重（8 kg 以上 45 kg 以下、45 kg 超）、ベースラインの最大酸素摂取量を共変量とした共分散分析モデルにおいて対比（低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群について、1/3、1/3、1/3、-1）を用いた検定〕。また、本剤中用量群（n＝26）では 13.40%±19.50%であった。平均肺動脈圧の投与開始前から投与 16 週後までの変化量の平均値±標準偏差は、本剤中用量群（n＝55）で -3.9±12.0 mmHg、プラセボ投与群（n＝56）で -0.4±15.9 mmHg であった。その他の血行動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 10 国際共同試験における各投与群の本剤の 1 回投与量*

体重	低用量	中用量	高用量
8 kg 以上 20 kg 以下	該当なし	10 mg	20 mg
20 kg 超 45 kg 以下	10 mg	20 mg	40 mg
45 kg 超	10 mg	40 mg	80 mg

*承認された小児に対する用法・用量は、1 歳以上の小児には、体重 8 kg 以上 20 kg 以下の場合：1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与、体重 20 kg 超の場合：1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与である

表 11 投与開始前から投与 16 週後までの変化（運動耐容能及び血行動態）

	平均値±標準偏差（例数）	
	プラセボ群	シルデナフィル中用量群
肺血管抵抗係数（dyne・sec/cm ⁵ /m ² ）	72±512（n＝52）	-264±960（n＝51）
心拍出量（L/min）	-0.42±1.82（n＝55）	0.16±1.32（n＝51）
平均全身動脈圧（mmHg）	1.30±12.13（n＝55）	0.08±10.75（n＝54）
心拍数（beats/min）	0.82±16.00（n＝56）	1.95±18.48（n＝55）

プラセボ対照二重盲検比較試験（先行試験）で本剤またはプラセボが投与された 234 例のうち 220 例が長期継続試験に参加した。先行試験でプラセボが投与された患者は、先行試験と同一の用量規定に従い（表 10）、本剤の低用量、中用量または高用量のいずれかに割り付けられた。先行試験及び長期継続試験（投与期間：先行試験開始時から約 4.7 年（中央値））を通して、42 例で死亡が認められた。独立安全性モニタリング委員会が開催された時点で、35 例〔低用量群 5/55 例（9%）、中用量群 10/74 例（14%）、高用量群 20/100 例（20%）〕に死亡が認められ、高用量群で死亡率が高かったため、投与量を本剤の承認用量（体重 20 kg 超の患者には 20 mg 1 日 3 回、体重 20 kg 以下の患者には 10 mg 1 日 3 回）まで減量するよう勧告があり、その後はその用量のみが継続して投与された。

【薬効薬理】

1. ホスホジエステラーゼ 5（PDE5）に対する作用

ヒト伏在静脈の PDE5 に対して選択的阻害作用を示した（IC₅₀ 値：4.0 nmol/L）³⁵⁾。

2. 肺高血圧症モデルに対する作用

麻酔イヌの低酸素性肺高血圧症モデルにおいて、肺動脈圧の上昇を抑制した。このとき全身血圧はほとんど変化しなかった³⁶⁾。

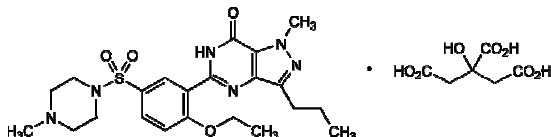
3. 作用機序

肺血管平滑筋において cGMP 分解酵素である PDE5 を選択的に阻害することで、cGMP 量を増加させ血管弛緩作用を発現する^{37、38)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シルデナフィルクエン酸塩（Sildenafil Citrate）
化学名：1-[[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine monocitrate
分子式：C₂₂H₃₀N₆O₄S・C₆H₈O₇
分子量：666.70

構造式：



性 状：シルデナフィルクエン酸塩は白色の結晶性の粉末である。

N、N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水又はメタノールに溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包 装】

レバチオ錠 20mg：90 錠（PTP）

レバチオ OD フィルム 20mg：30 枚（1 枚×30）

レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg：1 瓶

【保険給付上の注意】

1. レバチオ錠 20mg の効能・効果は、「肺動脈性肺高血圧症」であること。
2. レバチオ錠 20mg が「勃起不全」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

【主要文献】

- 1) 社内資料：トリニトログリセリンとの薬物相互作用の検討 [L19990201049]
- 2) 社内資料：一硝酸イソソルビドとの薬物相互作用の検討 [L19990201040]
- 3) Webb, D. J. et al. : Am J Cardiol 83(5A) : 21C, 1999 [L19990405046]
- 4) Webb, D. J. et al. : J Am Coll Cardiol 36(1) : 25, 2000 [L20000707014]
- 5) Muirhead, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 50(2) : 99, 2000 [L20000829008]
- 6) Morganroth J. et al. : Am J Cardiol 93(11) : 1378, 2004 [L20040705112]
- 7) Galie N, et al. : Eur Respir J 45(5) : 1314, 2015 [L20150511100]
- 8) Muirhead, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 53(Suppl. 1) : 37S, 2002 [L20020509215]
- 9) Wilner, K. et al. : Br J Clin Pharmacol 53(Suppl. 1) : 31S, 2002 [L20020509216]
- 10) Burgess, G. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 43, 2008 [L20080117051]
- 11) 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討 [L19990201042]
- 12) 社内資料：ドキサゾシンとの薬物相互作用の検討 [L20071203018]
- 13) Campbell UB et al. : JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE 12(1) : 139, 2015 [L20150126059]
- 14) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験—用量相関性に関する検討 [L19990201025]
- 15) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [L20071203019]
- 16) Nichols. D. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 53(Suppl. 1) : 5S, 2002 [L20020509219]
- 17) 社内資料：生物学的同等性試験（OD フィルム） [L20170628003]
- 18) 社内資料：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿中におけるシルデナフィルの蛋白結合 [L20071203020]
- 19) 社内資料：シルデナフィル及び代謝物のヒトアルブミン及びα1-酸性糖蛋白への結合 [L20071203021]
- 20) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験 [L19990201022]
- 21) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験 [L19990201024]
- 22) Hyland, R. et al. : Br J Clin Pharmacol 51(3) : 239, 2001 [L20010517023]
- 23) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討 [L19990201036]
- 24) 社内資料：外国人健康成人を対象とした単回投与試験—食事の影響に関する検討（ドライシロップ） [L20170628004]
- 25) 社内資料：日本人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 [L20071203022]
- 26) 社内資料：日本人小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 [L20170628005]
- 27) Muirhead, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 53(Suppl. 1) : 21S, 2002 [L20020509217]
- 28) 社内資料：肺動脈性肺高血圧症患者におけるボセンタンとの薬物相互作用の検討 [L20150213023]
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験（ドライシロップ） [L20170628006]
- 30) Galie, N. et al. : N Engl J Med 353(20) : 2148, 2005 [L20051118009]

- 31) 社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第Ⅲ相試験 [L20071203023]

- 32) 社内資料：外国人肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたエボプロステノールとの併用投与試験 [L20071203025]

- 33) 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（第Ⅲ相試験） [L20170628007]

- 34) 社内資料：小児肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした国際共同試験（長期投与試験） [L20170628008]

- 35) 社内資料：ヒト血管組織から分離した PDE に対する阻害作用 [L20071213031]

- 36) 社内資料：麻酔イヌ肺高血圧症モデルに対する作用 [L20071203026]

- 37) Ballard, S. A. et al. : J Urol 159(6) : 2164, 1998 [L19980818045]

- 38) 社内資料：ヒト PDE アイソザイム選択性 [L20071203027]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053



【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS.....	1
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案）設定根拠	2
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	3
2.1. 用法・用量（案）	3
2.2. 用法・用量（案）設定根拠	3
2.2.1. 欧州（EU）での用法・用量の設定根拠.....	3
2.2.2. 欧米のガイドラインおよび教科書における用法・用量.....	6
2.2.3. 日本での用法・用量の設定根拠.....	7
2.2.4. 用法・用量（案）設定の根拠のまとめ.....	9
3. 参考文献	9

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

効能・効果（案）

肺動脈性肺高血圧症

1.2. 効能・効果（案）設定根拠

本薬の小児肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する有効性は、国際共同プラセボ対照第3相試験（A1481131試験）に基づき評価し、有効性の主要評価項目である最大酸素摂取量（peak VO₂），副次評価項目である肺血管抵抗係数（PVRI），平均肺動脈圧（mPAP）において、本薬の中用量群，高用量群でプラセボ群を上回る改善が認められた。

また、本薬の長期投与時の有効性は、A1481131試験とその長期継続試験であるA1481156試験を一連の試験として評価した結果、有効性の効果の持続が認められた。なお、本試験実施中の2011年7月26日に実施したDMCにおいて、その時点までに集積された35例の死亡例を評価した結果、5例が低用量群（5/55例，9%），10例が中用量群（10/74例，14%），20例が高用量群（20/100例，20%）に認められたため、DMCの勧告^aに基づき、投与量を体重20 kg以下の小児には最大で10 mg TID，体重20 kg超の小児には最大で20 mg TIDに変更した。

上記の臨床成績に加え、国内第3相試験（A1481298試験）を実施し、日本人小児PAH患者に対して、体重20 kg以下の小児には10 mg TIDを，体重20 kg超の小児には20 mg TIDを16週間経口投与した際の有効性を評価した。有効性評価項目であるPVRIおよびmPAPのベースラインから16週／中止時までの平均変化量（SD）はPVRIが-1.822 (7.5320) Wood units・m²，mPAPが-0.6 (18.61) mmHgであり，16週／中止時にPVRIおよびmPAPが改善する傾向が認められた。

A1481298試験とA1481131試験の有効性評価項目であるPVRIとmPAPについて試験間で比較した結果，A1481298試験の評価症例数は5例と少ないものの，A1481298試験の16週時（LOCF）のPVRIのベースラインに対する比の幾何平均値は，PAH無治療時の自然経過とも解釈できるA1481131試験のプラセボ群より改善を示し，A1481298試験の個々の比の分布はA1481131試験の中用量群の分布の範囲に含まれていた。また，16週時（LOCF）のPVRIのベースラインからの変化量の結果もベースラインに対する比の結果を支持した。さらに，WHO機能分類についてもA1481298試験とA1481131試験の結果を比較した結果，A1481298試験では，A1481131試験のプラセボ群より16週時（LOCF）のWHO機能分類の改善が認められ，その改善効果はA1481131試験の低用量群よりも大きく，中用量群に近い結果であった。これらの結果を踏まえ，A1481298試験で確認された日本人小児PAH患者における本薬の有効性は，国際共同試験（A1481131試験/A1481156試験）で確認された本薬中用量群の有効性と同等と考えた。

以上より，国際共同試験および国内臨床試験の結果に基づき，小児PAH患者に対しても本薬の有効性が認められたことから，効能・効果（案）は，現在レバチオ錠20 mgに対して承認されている効能・効果と同じく「肺動脈性肺高血圧症」とした。

^a 低用量と比べて高用量の本薬は，生存率に対する好ましくない作用に関連していると結論付け，40 mg TIDおよび80 mg TIDの投与ならびに体重20 kg以下の小児に対する20 mg TIDの投与の即時中止を勧告した。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

用法・用量（案）

[レバチオ錠20mg]（下線部追加）

成人

通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重20 kg超の場合：通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ懸濁用ドライシロップ900mg]

成人

通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常，シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。

体重20 kg超の場合：通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

[レバチオ OD フィルム 20mg]

成人

通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

1歳以上の小児

体重20 kg超の場合：通常，シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。

2.2. 用法・用量（案）設定根拠

本邦における本薬の小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，1 歳～17 歳の小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）および国内第 3 相試験（A1481298 試験）の結果に基づき設定した。以下にその詳細を示す。

2.2.1. 欧州（EU）での用法・用量の設定根拠

EU における用法・用量は，以下のとおり，A1481131 試験および A1481156 試験で得られた有効性および安全性，さらに臨床薬理データに基づく定量的モデルの総合的な評価から設定した。

2.2.1.1. A1481131 試験の有効性の結果

A1481131 試験での peak VO₂ の主解析において，シルデナフィル併合群のベースラインからの平均変化率はプラセボ群より 7.71%（95%CI：-0.19，15.60）大きかったものの，統計的な有意差は認められなかった（p=0.056，CTD 2.7.3.2.1 項）。

Peak VO₂ の用量群別の平均変化率の結果は，中用量群と高用量群ではプラセボ群と比べ，大きな改善が認められた（プラセボとの差：それぞれ 11.33%，7.98%）。また，中用量群と高用量群の比較では改善効果に大きな違いが認められなかったことから，中用量群での用量（体重 8 kg 以上 20 kg 以下：10 mg TID，体重 20 kg 超 45 kg 以下：20 mg TID，体重 45 kg 超：40 mg TID）が小児 PAH 患者における臨床推奨用量として適切であると考えた。

また、PVRI のベースラインからの変化量は、用量に依存して減少（改善）し、本試験の用量範囲で用量反応関係が認められた。検定の多重性の調整はしていないものの、シルデナフィル併合群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は $-3.5 \text{ Wood units} \cdot \text{m}^2$ であり、統計的に有意な改善を示した。用量群別のプラセボと比較した最小二乗平均値の差は、低用量群では $-0.3 \text{ Wood units} \cdot \text{m}^2$ であり、プラセボ群と同程度であったが、中用量群と高用量群ではそれぞれ $-4.1 \text{ Wood units} \cdot \text{m}^2$ および $-6.2 \text{ Wood units} \cdot \text{m}^2$ であり、数値的にプラセボ群を上回る改善が認められた。

2.2.1.2. ポピュレーション PK および PK-PD モデルを用いた小児 PAH 患者の推奨用法・用量の検討

ポピュレーション PK 解析の最終モデルから個々の患者における定常状態時の平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) を推定し、 $C_{ss,av}$ と peak VO_2 のポピュレーション PK-PD 解析の最終モデルから推定された最大効果の 90%を示すときの血漿中濃度 (EC_{90} : 40.93 ng/mL) と比較した (CTD 2.7.2.3.1.4.1 項)。その結果、体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 10 mg TID を、体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 20 mg TID を投与したときに、約 50%の患者の $C_{ss,av}$ が EC_{90} 以上に到達し、体重 17~20 kg の小児 PAH 患者では、 $C_{ss,av}$ が EC_{90} に到達した患者の割合は約 34%であった。一方、体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者に 20 mg TID を、体重 20 kg 超の小児 PAH 患者に 40 mg TID を投与したときには、約 95%の小児 PAH 患者で EC_{90} 値を超えた。以上より、ポピュレーション PK モデルを用いたシミュレーション結果から、体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者では 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児 PAH 患者では 20 mg TID 投与時に十分な効果を示す血漿中濃度に到達することが示された (CTD 2.7.2.3.1.4.1 項)。

さらに、peak VO_2 のベースラインからの変化率の閾値を 10%と仮定し、体重 5~45 kg の範囲で、プラセボおよび 10 mg~80 mg (1 回投与量) の各用量における peak VO_2 の変化率が 10%以上になる被験者の割合を改善率として PK-PD モデルから推定したところ、プラセボ群の約 20%に対し、40 mg TID および 80 mg TID 群では体重によらず 47%と推定された。10 mg TID および 20 mg TID 群ではいずれも体重の増加に伴い peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合に減少傾向がみられ、体重 20 kg までの変化として 10 mg TID 群では 47%から 24%に減少し、20 mg TID 群では 47%から 39%に減少した。また、2 種類の投与法、すなわち体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID とし、PK-PD モデルから推定したそれぞれの peak VO_2 の改善率を比較した。各用量の peak VO_2 の変化率が 10%以上になると推定された被験者の割合の最大値を 100%として、10 mg TID/20 mg TID では 80%超 (17.5~20 kg の体重カテゴリーのみ 74%~81%) の被験者で、20 mg TID/40 mg TID ではほぼ 100%の被験者で peak VO_2 の変化率が 10%以上となると推定された (CTD 2.7.2.3.1.4.2 項)。

次に、曝露量と肺血管抵抗 (PVR) の関係を検討した PK-PD 解析により、PVR についても peak VO_2 と同様の検討を行った。本検討では、臨床意味のある PVR のベースラインからの変化率の閾値を 20%と仮定した。

成人 PAH 患者に 20 mg TID を投与したとき、PVR のベースラインからの変化率が 20%以上であった被験者の割合が 40%であったことから、40%を基準として、小児において PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合を改善率として評価した。小児、特に短絡を伴う PAH 患者を含む心肺運動負荷試験 (CPET) が実施不可能であった集団において、体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児の投与量を 10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID に分けて算出した結果、10 mg TID/20 mg TID では PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は、体重 20 kg 以下/20 kg 超ともに 40%以上を示し、20 mg TID/40 mg TID では約 50%を示した。CPET が実施可能であった集団においては、10 mg TID/20 mg TID と 20 mg TID/40 mg TID での PVR のベースラインからの変化率が 20%以上となる被験者の割合は、いずれの投与量でもさらに高い割合となると推定された (CTD 2.7.2.3.1.4.3 項)。

PVR に関してはばらつきが大きく、小児集団においてプラセボ群での改善の割合が大きいものの、体重 20 kg 以下/20 kg 超の小児に 10 mg TID/20 mg TID を投与したときの PVR の改善率の増加は、成人における 20 mg TID で観察された結果と同様であった。

2.2.1.3. 臨床薬理データに基づく海外での小児 PAH 患者の推奨用法・用量

A1481131 試験および外国人成人 PAH 患者を対象とした A1481140 試験から得られたデータを用いて、ポピュレーション PK 解析および PK-PD 解析を実施した結果、ならびにそのモデルを用いて各種シミュレーションした結果から、小児 PAH 患者に対する用法・用量は、体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID が推奨されると考えた。以下にその根拠を要約した（CTD 2.7.2.3.2 項）。

まず、ポピュレーション PK 解析では、構築された最終モデルの共変量として体重、用量および併用薬が選択された。このモデルから推定された見かけの経口クリアランス（CL/F）の最大値は 57.2 L/h であり、この値は成人 PAH 患者のデータのみを用いたポピュレーション PK 解析で既に報告されている CL/F 値（50.9 L/h）と同様な値であった。このことから、今回の小児および成人 PAH 患者からのデータを併合したポピュレーション PK 解析では適切なモデルが構築できたと考えた。体重と年齢の相関が高いことから、体重と年齢は CL/F の共変量として相互に代用可能な共変量であると考え、本モデルにおいては体重を共変量として選択した。

さらに、構築したポピュレーション PK モデル（最終モデル）を用いたシミュレーションから、体重 20 kg 以下の小児に 10 mg TID、体重 20 kg 超の小児に 20 mg TID（10 mg TID/20 mg TID）を投与したときの $C_{ss,av}$ の 90% 予測区間は CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 の左図に示す結果となった。この 10 mg TID/20 mg TID の用法・用量を用いることにより、約 50% の小児 PAH 患者で、シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} 以上の $C_{ss,av}$ が得られると推測された。体重が 17~20 kg の小児 PAH 患者に限りこの比率が約 34% にまで低下すると推測されるが、小児 PAH 患者での PVR に対する効果は、成人 PAH 患者に承認用量の 20 mg TID にてシルデナフィルを投与した際に得られた効果の範囲内にあると予想された。また、この用法・用量（10 mg TID/20 mg TID）を用いた場合、 $C_{ss,av}$ の 90% 予測区間の上限は、CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 に示したように、シルデナフィルの曝露量と peak VO_2 の PK-PD 解析から推定された EC_{90} を十分超えていた。

体重 20 kg 以下の小児 PAH 患者には 20 mg TID、体重 20 kg 超の小児 PAH 患者には 40 mg TID（20 mg TID/40 mg TID）の用法・用量を投与したときの曝露量は、成人 PAH 患者に 40 mg TID を投与したときの曝露量と類似しているか、またはその値よりもやや高値を示したが、成人 PAH 患者を対象とした外国臨床試験の最高用量である 80 mg TID 投与時の曝露量よりは低値であると推定された（CTD 2.7.2.3.1.4.1 項の Figure 10 の右図、Figure 4）。これらの PK-PD 解析を実施した結果から、検討された用量範囲で推定された peak VO_2 および PVR はいずれも十分な効果があり、その推定された効果と実際の臨床上的効果は同様であった。

PVR に対する効果について、成人および小児 PAH 患者から得られたデータを合わせて PK-PD 解析を実施した結果、成人および小児 PAH 患者ともに同様な結果が認められた。いずれも改善率はプラセボ投与時の値を上回り、推定された閾値濃度 50 ng/mL の場合、プラセボ群と比較して、成人および身体発達上 CPET が実施不可能な小児 PAH 患者またはより低年齢の小児において 22%、身体発達上 CPET が実施可能な小児またはより高年齢の小児において 34% という改善率を示した（CTD 2.7.2.3.1.2.2 項）。さらに、1~17 歳の小児 PAH 患者に同じ用法・用量を適用した場合、成人 PAH 患者に承認用量である 20 mg TID にてシルデナフィルを投与したときに認められた PVR に対する効果と同様、あるいはより良好な効果が得られると推測された

（CTD 2.7.2.3.1.4.3 項の Figure 12）。

10 mg TID/20 mg TID という用法・用量は，A1481131 試験において体重 45 kg 未満の患者に使用した中用量（体重 20 kg 以下の患者に対する 10 mg TID と体重 20～45 kg の患者に対する 20 mg TID）に相当する。また，体重が 45 kg 超の患者に対する推奨用量（20 mg TID）は，A1481131 試験での低用量（10 mg）と中用量（40 mg）との間を補間する用量であり，成人 PAH 患者の臨床用量と同じ用量である。中用量群では peak VO₂ に対する临床上重要な効果が認められたが，高用量群では中用量群以上の効果は認められなかった。したがって，10 mg TID/20 mg TID にて投与することにより，どの体重の小児においても peak VO₂ は最大改善率に近い値が得られると考えた。

これらの定量的モデルの総合的な評価から，小児 PAH 患者に対する推奨用法・用量は，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID であると考えた。

2.2.1.4. EU での承認用法・用量

EU での推奨用法・用量は，前述のように，国際共同試験（A1481131 試験および A1481156 試験）で得られた有効性および安全性，さらに臨床薬理データに基づく定量的モデルの総合的な評価から，体重 20 kg 以下の小児に対して 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対して 20 mg TID とした。

EU では，国際共同試験の 2 試験に基づいた臨床データパッケージにて承認申請を行い，以下の用法・用量で承認を得ている。

[1 歳から 17 歳までの小児 PAH 患者に対し，20 kg 以下の患者の推奨用量は 10 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 1 mL），20 kg 超の患者の推奨用量は 20 mg TID（ドライシロップ剤の調製後の懸濁液 2 mL もしくは錠剤 1 錠）。小児 PAH 患者に対し，推奨用量を超える量を使用してはならない。]

2.2.2. 欧米のガイドラインおよび教科書における用法・用量

欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン¹および米国心臓協会（AHA）/米国胸部学会（ATS）合同の小児肺高血圧症ガイドライン²に記載されている本薬の小児 PAH に対する用量を以下に示す。EU における承認用量と同様に，体重 20 kg 以下の小児に対しては 10 mg TID，体重 20 kg 超の小児に対しては 20 mg TID となっている。

ESC/ERS 合同の肺高血圧症診断・治療ガイドライン（2015 年） ¹	AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン（2015 年） ²
Sildenafil has shown efficacy and has been approved in Europe for children 1–17 years of age. Increased mortality using high doses has raised concerns; therefore high doses should not be used in children (high individual doses of sildenafil on a three daily dosing not recommended: > 10 mg/dose with a bodyweight of 8–20 kg, >20 mg/dose in children with a bodyweight >20 kg or >1 mg/kg/dose in infants and small children).	Age <1 y: 0.5–1 mg/kg 3 times daily orally Weight <20 kg: 10 mg 3 times daily orally Weight >20 kg: 20 mg 3 times daily orally Delay use in extremely preterm infants until retinal vascularization is established

Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition 2016 には，小児患者を対象に実施された臨床試験で使用した用量として，「1 mg/kg/回，1 日 3～4 回投与。開始用量は最終目標用量の 1/2 とし，低血圧に注意すること。」³との記載がある。

2.2.3. 日本での用法・用量の設定根拠

EU での承認用法・用量を用いて日本人小児 PAH 患者を対象とした国内第 3 相試験（A1481298 試験）を実施し、CTD 2.7.3.2.3 項に示した結果が得られた。本試験から得られた日本人小児 PAH 患者のデータは 6 例と限られているものの、2.2.3.3 項で示した国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）との比較により、有効性、安全性および PK は国内外で大きな差がないと考えられたことから、日本人小児 PAH 患者においても、EU 等の海外と同一の用法・用量は適切と考えた。

2.2.3.1. 国内第 3 相試験（A1481298 試験）での用法・用量の設定根拠

小児 PAH の診断基準や臨床分類は、2015 年に AHA/ATS 合同の小児肺高血圧症ガイドライン¹ や 2015 年の ESC/ERS 合同の肺高血圧症診療・治療ガイドライン² で成人 PAH と同一の基準や分類を用いることが推奨され、具体的な診断基準は、安静時の mPAP が 25 mmHg 以上、かつ、PCWP が 15 mmHg 以下と定義される。また、本邦の肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）⁴ は、前述の欧米のガイドラインと大きな違いはないため、小児 PAH の診断基準および臨床分類は国内外で同一と考えられる。

また、成人のレバチオ錠製造販売承認申請資料にて示したように、種々の第 1 相試験の結果より、日本人および外国人成人健康被験者においてシルデナフィルの PK は類似していることが既に示されている。また、日本人成人 PAH 患者を対象に実施された国内第 3 相試験（A1481252 試験）から得られた日本人 PAH 患者の PK 結果と、外国第 3 相試験（A1481140 試験）における外国人成人 PAH 患者（欧米人およびアジア人）の PK 結果との比較において、日本人 PAH 患者の C_{trough} は欧米人よりも低値を示す傾向が認められたが、日本人 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は欧米人およびアジア人と同様の値を示し、日本人 PAH 患者におけるこれらの PK パラメータの分布は、 C_{max} の最大値がわずかに高値を示したことを除き、いずれも外国人の範囲と重なっていた。これらの結果から、シルデナフィルの PK にはいずれの人種においても比較的大きな個体間変動が認められ、血漿中濃度および PK パラメータの分布の大部分が重なっていることを考慮すると、日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられた。

上述の理由より、小児 PAH に対する本薬の有効性、安全性および PK に国内外で差がないと予想されることから、海外と同じ用法・用量での日本人の有効性と安全性を検討するために、国内第 3 相試験（A1481298 試験）では、海外と同じ用法・用量を設定した。

2.2.3.2. 国内第 3 相試験（A1481298 試験）の有効性の結果

16 週間の治療期（第 I 期）の全 6 例について、主要評価項目のベースラインから 16 週／中止時の平均変化量（SD）は、PVRI が -1.822 (7.5320) Wood units・m²、mPAP が -0.6 (18.61) mmHg、WHO 機能分類が -0.2 (0.41)、BNP が 40.93 (247.711) pg/mL および NT pro-BNP が -73.07 (1398.397) pg/mL であった。なお、PVRI および mPAP は 1 例が中止時に測定できなかったため 5 例の平均変化量と SD を示した。

2.2.3.3. 国内外の臨床試験成績の比較

2.2.3.3.1. PK の比較

日本人小児 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481298 試験）および日本人成人 PAH 患者を対象に実施した国内第 3 相試験（A1481252 試験）の個別 $C_{ss,av}$ を、A1481131 試験および A1481140 試験データを用いて構築したポピュレーション PK 解析の最終モデルから推定し、それぞれ外国人小児 PAH 患者（A1481131 試験）または成人 PAH 患者（A1481140 試験）と比較した。

日本人成人 PAH 患者（A1481252 試験）の推定 $C_{ss,av}$ を外国人成人 PAH 患者（A1481140 試験）の推定 $C_{ss,av}$ と比較した。日本人における $C_{ss,av}$ の分布は外国人の範囲と重なり，日本人および外国人成人 PAH 患者の PK に大きな違いはないと考えられた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.1 項の Figure 15）。

A1481298 試験の投与量群（10/20 mg TID 投与群）から得られた日本人小児 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ を，A1481131 試験の投与量群（低，中および高用量群）から得られた外国人小児 PAH 患者の推定 $C_{ss,av}$ と比較した。A1481298 試験の小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ は，A1481131 試験の中用量群の小児 PAH 患者の $C_{ss,av}$ の範囲内にあり，日本人および外国人小児 PAH 患者における曝露量は類似していた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項の Figure 16）。

さらに，A1481131 試験の中用量群では，体重が 45 kg を超える小児 PAH 患者は 40 mg TID を投与しているため，これらの被験者を除外し，10/20 mg TID を投与された小児 PAH 患者に限定した A1481131 試験の中用量群と A1481298 試験の推定 $C_{ss,av}$ を比較した。A1481298 試験の被験者の $C_{ss,av}$ は，A1481131 試験の中用量群（10/20 mg TID に限定）の $C_{ss,av}$ の範囲内にあり，日本人および外国人小児 PAH 患者における同一用法・用量のシルデナフィルの曝露量は類似していた（CTD 2.7.2.3.3.1.2.2 項の Figure 17）。

2.2.3.3.2. 曝露量と PVR の関係の比較

日本人および外国人小児 PAH 患者における推定 $C_{ss,av}$ と PVR のベースラインからの変化率（実測値）の関係を示す PK-PD の関係を検討した結果，日本人および外国人小児 PAH 患者（中用量）の結果は重なり，小児 PAH 患者における曝露量と PVR の変化率の関係は，日本人と外国人で類似していた（CTD 2.7.2.3.3.2.1 項の Figure 19）。

2.2.3.3.3. 有効性の比較

国内第 3 相試験（A1481298 試験）および国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の被験者背景およびベースラインデータを比較したところ，A1481298 試験では目標症例数として体重 20 kg 以下と体重 20 kg 超の被験者をそれぞれ 3 例以上，2 例以上と設定したため，A1481131 試験に比べ 1～4 歳の症例が多く組み入れられた。人種を除く他の被験者背景に大きな違いはなく，両試験の有効性を群間で比較することは可能であると考えた。

以下に，両試験に共通の重要な有効性評価項目である血行動態パラメータの PVRI および mPAP について比較した結果のまとめを示す。

国内第 3 相試験（A1481298 試験）と国際共同第 3 相試験（A1481131 試験）の有効性評価項目である PVRI と mPAP を比較したところ，A1481298 試験の評価症例数は 5 例と少ないものの，PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインに対する比においては，PAH 無治療時の自然経過とも解釈できる A1481131 試験のプラセボ群の幾何平均値より，A1481298 試験全体の幾何平均値が下回っており，A1481298 試験の個々の症例の比の分布は A1481131 試験の中用量群の分布の範囲に含まれていた。また，PVRI の 16 週時（LOCF）のベースラインからの変化量の結果もベースラインに対する比の結果を支持した。さらに，A1481298 試験の mPAP の 16 週時（LOCF）のベースラインからの平均変化量は，A1481131 試験のプラセボ群および低用量群の平均値と同程度であったが，mPAP の変化量のばらつきは対数スケールにおける PVRI の変化量に比べ，薬効差（中用量群とプラセボ群との差）に対するばらつきがより大きいこと，被験者の中には PVRI が改善していても短期的には mPAP の上昇が代償的にみられることがあることを踏まえると，より多くの被験者での評価が必要であり，A1481298 試験における被験者数では十分に改善傾向が示せなかったと考えた。なお，A1481298 試験の第 I 期 16 週間の治療期間で本薬の小児 PAH 患者に対する有効性を評価するには，mPAP よりも PVRI の方が適切な指標であるとの本邦の専門医の見解（CTD

2.7.3.2.3 項）があることから、これらの比較の結果から、本薬は日本人小児 PAH 患者に対しても A1481131 試験で得られた中用量の本薬を投与したときに相当する改善が期待できると考えた。

2.2.4. 用法・用量（案）設定の根拠のまとめ

本薬の小児 PAH に対する有効性および安全性は、日本人症例 1 例を含むプラセボ対照二重盲検比較試験として実施した A1481131 試験およびそれに続く長期継続試験の A1481156 試験の国際共同試験で確認された。この 2 試験の成績に基づいて設定した推奨用法・用量（体重 20 kg 超の小児には、シルデナフィルとして 1 回 20 mg を 1 日 3 回経口投与する。体重 20 kg 以下の小児には、シルデナフィルとして 1 回 10 mg を 1 日 3 回経口投与する。）は EU で承認され、国内第 3 相試験である A1481298 試験の用法・用量とした。

2.2.3.1 項に示したとおり、PAH の病態、診断基準および臨床分類、発症頻度、治療は、国内外で違いはなく、また、健康成人、成人 PAH 患者および小児 PAH 患者において日本人と外国人の間でシルデナフィルの PK は類似しており、民族的な影響を受けにくいと考えられた。さらに、国内第 3 相試験に組み入れられた症例は 6 例と少数であったが、国内外の臨床試験で得られた PK の比較、PK-PD の比較、有効性の比較から、国内外に大きな違いはないと考えられた。

なお、本邦でレバチオ錠 20 mg の製造販売後に実施した特定使用成績調査で集積したデータで部分集団解析を行ったところ、国内外の臨床試験の対象患者と同じ体重 8 kg 以上かつ 1 歳以上 17 歳以下の患者集団における平均 1 日投与量は、体重 20 kg 以下で 18.4 mg、体重 20 kg 超で 46.3 mg あった。また、体重 8 kg 以上かつ 1 歳以上 17 歳以下の患者において、本申請の予定用法・用量の 1 日投与量（体重 20 kg 以下：30 mg、体重 20 kg 超：60 mg）を 1 日以上服用した患者集団の平均 1 日投与量は、体重 20 kg 以下で 33.4 mg、体重 20 kg 超で 59.1 mg あり、予定用法・用量とほぼ同じであった。また、調査全体の結果と比較して、これらの患者集団で報告された副作用の発現率は同程度か低く、国内外の臨床試験やこれまでに得られている本薬の安全性データと違いはないと考えられた（CTD 2.7.4.6.2.2 項）。

以上より、小児 PAH 患者を対象とした国際共同試験の A1481131 試験および A1481156 試験、ならびに国内第 3 相試験の A1481298 試験から本薬の 1 歳以上で体重 8 kg 以上の小児 PAH 患者に対する有効性および安全性が確認できたと判断し、これらの試験で臨床データパッケージを構築し、日本人小児 PAH 患者に対する用法・用量（案）を設定した。

なお、レバチオ錠 20mg とレバチオ OD フィルム 20mg、またはレバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg の製剤間の生物学的同等性が確認されたため、レバチオ錠 20mg と同様にレバチオ OD フィルム 20mg は成人および 20 kg 超の小児に対して、体重 20 kg 以下の小児にも適用可能なレバチオ懸濁用ドライシロップ 900mg は成人および 1 歳以上で体重 8 kg 以上の小児に対しての用法・用量（案）を設定した。

3. 参考文献

- ¹ Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015.
- ² Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension : Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. Circulation 2015; 132: 2037-99.
- ³ Bernstein D. 433.1 Primary Pulmonary Hypertension. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:2239-41.

- ⁴ 中西 宣文, 安藤 太三, 植田 初江, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン（2012 年改訂版）. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）.

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【警告】 本剤と硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）との併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、本剤投与の前に、硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されていないことを十分確認し、本剤投与中及び投与後においても硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬が投与されないよう十分注意すること。〔「禁忌」の項参照〕 ただし、肺動脈性肺高血圧症の治療において一酸化窒素吸入療法と本剤の併用が治療上必要と判断される場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで、慎重に投与すること。</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 硝酸薬あるいは一酸化窒素（NO）供与薬（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者〔「警告」、〔「相互作用」の項参照〕 (3) 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh Class C） (4) リトナビル含有製剤、ダルナビル含有製剤、インジナビル、イトラコナゾール、テラプレビル及びコビススタット含有製剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (5) アミオダロン塩酸塩（経口剤）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (6) 可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激剤（リオシグアト）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>
<p>〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 1. 肺動脈性肺高血圧症に関する WHO 機能分類クラス I における有効性・安全性は確立されていない。 2. 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の可否を検討すること。 3. <u>小児では、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されていない。</u> 4. <u>小児では、小児の肺動脈性肺高血圧症の治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対して適用を考慮すること。</u></p>	<p>1.2. 現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。 3. 4. 類薬の添付文書を参考に記載した。</p>
<p>〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 <u>〔レバチオ OD フィルム〕</u> <u>本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲みこむこと。〔「適用上の注意」の項参照〕</u></p>	<p>レバチオ OD フィルムに対する注意を臨床試験（生物学的同等性試験）における服用方法、試験結果に基づき設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 脳梗塞・脳出血又は心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者〔これらの患者における有効性及び安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者〔ニトロプルシドナトリウム（NO 供与薬）の血小板凝集抑制作用を増強することが認められている。出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者に対する安全性は確立していない。〕</p> <p>(3) チトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬（サキナビル，エリスロマイシン，シメチジン，アタザナビル，ネルフィナビル，クラリスロマイシン，テリスロマイシン等）を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「相互作用」の項参照）〕</p> <p>(4) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：Ccr <30 mL/min）のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(5) 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者〔血漿中濃度が上昇することが認められているので，慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(6) α遮断薬を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(7) 低血圧（血圧 <90/50 mmHg），体液減少，重度左室流出路閉塞，自律神経機能障害等が認められる患者〔本剤の血管拡張作用によりこれらの基礎疾患を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(8) 網膜色素変性症患者〔網膜色素変性症の患者にはホスホジエステラーゼの遺伝的障害を持つ症例が少数認められている。〕</p> <p>(9) カルペリチドを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(10) 高齢者〔「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(11) 陰茎の構造上欠陥（屈曲，陰茎の線維化，Peyronie 病等）のある患者〔本剤の薬理作用により勃起が起こり，その結果陰茎に痛みを引き起こす可能性がある。〕</p> <p>(12) 鎌状赤血球貧血の患者〔持続勃起症の素因となり得る。<u>また，鎌状赤血球貧血に伴う肺動脈性肺高血圧症を対象とした海外臨床試験において，プラセボ投与例に比べ本剤投与例において入院が必要となる血管閉塞発作が多く報告され，試験が早期中止された。</u>〕</p> <p>(13) 多発性骨髄腫，白血病等の患者〔持続勃起症の素因となり得る。〕</p>	<p>(1)~(11) 現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p> <p>(12) 海外の臨床試験の結果に基づき設定した。</p> <p>(13) 現行のレバチオ錠 20mg の添付文書(12)と同様とした。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) エポプロステノールを除く他の肺動脈性肺高血圧症治療薬と併用する場合には，有効性，安全性が確立していないので十分な観察を行いながら投与すること。</p> <p>(2) 肺血管拡張薬は，肺静脈閉塞性疾患を有する患者の心血管系の状態を著しく悪化させるおそれがある。肺静脈閉塞性疾患</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠	
<p>を有する患者における有効性及び安全性は確立していないため、このような患者に対しては本剤を投与しないことが望ましい。</p> <p>(3) めまいや視覚障害、色視症、霧視等が認められているので自動車の運転や機械の操作に従事する場合には注意させること。</p> <p>(4) 出血の危険因子（ビタミン K 拮抗薬等の抗凝固療法、抗血小板療法、結合組織疾患に伴う血小板機能異常、経鼻酸素療法）を保有している肺動脈性肺高血圧症患者に本剤の投与を開始した場合、鼻出血等の出血の危険性が高まることがあるため、必要に応じて適切な処置を行うこと。〔「相互作用」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤投与後に急激な視力低下又は急激な視力喪失があらわれた場合には、速やかに眼科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(6) 本剤投与後に急激な聴力低下又は突発性難聴（耳鳴り、めまいを伴うことがある）があらわれた場合には、速やかに耳鼻科専門医の診察を受けるよう、患者に指導すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>(7) 4 時間以上の勃起の延長又は持続勃起（6 時間以上持続する痛みを伴う勃起）が外国市販後有害事象で少数例報告されている。持続勃起に対する処置を速やかに行わないと陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがあるので、勃起が 4 時間以上持続する症状がみられた場合、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。</p>			
3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝される。CYP2C9 もわずかではあるが関与している。〔「薬物動態」の項参照〕 (1) 併用禁忌（併用しないこと）		現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法		機序・危険因子
硝酸薬及び NO 供与薬 （ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）〔「警告」の項参照〕	併用により、降圧作用を増強することがある ^{1)~4)} 。		NO は cGMP の産生を刺激し、一方、本剤は cGMP の分解を抑制することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する降圧作用が増強する。
リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、ヴィキラックス） ダルナビル含有製剤（プリジスタ、プレジコビックス）	本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 リトナビルとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、最		CYP3A4 阻害薬は本剤の代謝を阻害するおそれがある。

使用上の注意（案）		設定根拠
インジナビル （クリキシバン） イトラコナゾール （イトリゾール） テラプレビル （テラビック） コビススタット含有 製剤 （スタリビルド， ゲンボイヤ，プレジ コビックス）	高血漿中濃度（ C_{max} ） 及び血漿中濃度-時間 曲線下面積（AUC） がそれぞれ 3.9 倍及 び 10.5 倍に増加した ⁵⁾ 。[「薬物動態」の 項参照]	
アミオダロン塩酸塩 （アンカロン錠）	アミオダロン塩酸塩 による QTc 延長作用 が増強するおそれがある。	機序不明。 類薬とアミオダロン 塩酸塩の併用によ り，QTc 延長があら われるおそれがある との報告がある ⁶⁾ 。
sGC 刺激剤 リオシグアト（アデ ムパス）	併用により，症候性 低血圧を起こすこと がある ⁷⁾ 。	リオシグアト投与に より細胞内 cGMP 濃 度が増加し，一方， 本剤は cGMP の分解 を抑制することか ら，両剤の併用によ り cGMP の細胞内濃 度が増大し，全身血 圧に相加的な影響を 及ぼすおそれがある。
(2) 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害薬 （サキナビル，エリ スロマイシン，シメ チジン，アタザナビ ル，ネルフィナビ ル，クラリスロマイ シン，テリスロマイ シン等）	本剤の血漿中濃度が 上昇したとの報告が ある。 サキナビル，エリス ロマイシン及びシメ チジンとの併用によ り，本剤の血漿中濃 度が上昇し， C_{max} 及 び AUC がそれぞれ 1.5～2.6 倍及び 1.6～ 3.1 倍に増加した ^{5,8,9)} 。[「薬物動態」 の項参照]	CYP3A4 阻害薬は本 剤の代謝を阻害する おそれがある。

使用上の注意（案）			設定根拠
CYP3A4 誘導薬 (デキサメタゾン、 フェニトイン、リ ファンピシン、カル バマゼピン、フェノ バルビタール等)	本剤の血漿中濃度が 低下するおそれがあ る。	これらの薬剤により 誘導された代謝酵素 により、本剤の代謝 が促進されるおそれ がある。	
ボセンタン (トラクリア)	(1) 本剤との併用に より、血圧低下作用 が増強するおそれ がある。 (2) ボセンタンとの 併用により、本剤の 血漿中濃度が低下 し、C _{max} 及び AUC が それぞれ 0.45 倍及び 0.37 倍に減少した ¹⁰⁾ 。 [「薬物動態」 の項参照]	(1) 両剤の薬理学的 な相加作用等が考え られる。 (2) ボセンタンによ り誘導された代謝酵 素により、本剤の代 謝が促進されるおそ れがある。	
降圧薬	アムロジピン等の降 圧剤との併用で降圧 作用を増強したとの 報告がある ^{3,11)} 。	本剤は血管拡張作用 による降圧作用を有 するため、併用によ る降圧作用を増強す ることがある。	
α遮断薬	ドキサゾシン等のα 遮断剤との併用でめ まい等の自覚症状を 伴う血圧低下を来し たとの報告がある ¹²⁾ 。 起立性低血圧が発現 することを最小限に 抑えるため、本剤を 投与する前にα遮断 薬療法中の患者の血 行動態が安定してい ることを確認するこ と。		
カルペリチド	併用により降圧作用 が増強するおそれ がある。		

使用上の注意（案）				設定根拠
ビタミン K 拮抗薬 （ワルファリン）	併用により出血（鼻出血等）の危険性が高まる可能性がある。	本剤は微小血管が豊富な鼻甲介の血流量を増加させるため、併用により鼻出血の発現を増強するおそれがある。 また、結合組織疾患に伴う血小板機能異常がみられる患者及び経鼻酸素療法（鼻粘膜を乾燥させる）や抗凝固療法を併用している患者では鼻出血などの出血が発現しやすい。		
4. 副作用 <u>成人</u> 外国で実施された第Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）、第Ⅲ相試験からの長期継続投与試験及びエポプロステノールとの併用投与試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 408 例のうち 303 例に副作用が発現し、発現率は 74.3%であった。主な副作用は頭痛（40.7%）、消化不良（13.5%）、潮紅（13.2%）、悪心（10.5%）、下痢（10.3%）等であった。（承認時） 国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 44 例のうち 25 例に副作用が発現し、発現率は 56.8%であった。主な副作用は頭痛（22.7%）、潮紅（18.2%）、鼻出血（6.8%）、めまい（4.5%）、下痢（4.5%）等であった。（製造販売後臨床試験終了時） <u>小児</u> <u>国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験および長期継続試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 229 例のうち 110 例に副作用が発現し、発現率は 48.0%であった。主な副作用は頭痛（14.0%）、嘔吐（6.1%）、腹痛（5.2%）等であった。</u> <u>国内臨床試験において、本剤を投与された肺動脈性肺高血圧症患者 6 例のうち 3 例に副作用が発現し、主な副作用は頭痛 2 例、鼻出血 2 例であった。（申請時）</u>				今回、小児 PAH 患者に対する用法・用量を追加するにあたり、現行のレバチオ錠 20mg の添付文書に記載されている成人の成績と、新たに得られた小児の成績を分けて記載することとした。 成人： 現行の記載が成人で発現した副作用であることを明記するために「成人」と追記した。 小児： 小児 PAH 患者を対象に実施した国際共同試験（A1481131/A1481156）および国内臨床試験（A1481298）の結果に基づき記載した。
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度表には、成人および小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を合算した解析結果を記載した。
神経系障害	頭痛、めまい	錯感覚	片頭痛、感覚鈍麻、失神	
血管障害	潮紅	低血圧、ほてり	<u>血管障害</u>	
胃腸障害	消化不良、腹痛、悪心、下痢	嘔吐、胃炎、胃食道逆流性疾患	腹部不快感、便秘	
筋骨格系及		四肢痛、筋痛、背部	頸部痛	

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）				設定根拠
び結合組織障害		痛，筋痙縮，関節痛，顎痛		
呼吸器，胸郭及び縦隔障害		鼻出血，咳嗽，鼻閉，呼吸困難	咽喉頭疼痛，鼻咽頭炎，鼻漏， <u>気管支炎</u> ， <u>上気道感染</u>	
眼障害		色視症（青視症，黄視症など），霧視，結膜充血，眼充血，視覚障害，白内障，羞明， <u>網膜血管障害</u> ， <u>光視症</u>	結膜炎，眼部不快感，網膜出血，視覚の明るさ，眼痛，複視，屈折障害，光輪視，視野欠損，眼出血，色覚異常，流涙増加，眼圧迫感，眼刺激，眼部腫脹， <u>眼変性障害</u> ， <u>視力障害</u> ， <u>視力低下</u>	
<u>耳及び迷路障害</u>			<u>耳鳴</u> ， <u>難聴</u>	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症，発疹，紅斑	多汗症	
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫，胸痛，疲労，発熱	疼痛，無力症，倦怠感，胸部不快感，熱感	
心臓障害			動悸，頻脈，心粗動， <u>チアノーゼ</u>	
精神障害			不眠症	
代謝及び栄養障害		食欲不振		
<u>血液およびリンパ系障害</u>			<u>貧血</u>	
生殖系及び乳房障害			<u>自発陰茎勃起</u> ， <u>勃起増強</u> ， <u>持続勃起症</u>	
臨床検査			体重減少，ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，ヘモグロビン減少，リンパ球数減少	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>成人および小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を合算した。</p> <p>成人：国内臨床試験 1 試験及び外国で実施された臨床試験 3 試験の結果を合算した。外国試験 3 試験における本剤の投与量は、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は 20 mg 1 日 3 回である）</p> <p>小児：国内臨床試験 1 試験及び国際共同試験 2 試験の結果を合算した。国際共同試験 2 試験における本剤の投与量は、10 mg 1 日 3 回、20 mg 1 日 3 回、40 mg 1 日 3 回、80 mg 1 日 3 回のいずれかであった（日本及び外国における承認用量は体重 20 kg 超の小児には、20 mg を 1 日 3 回、体重 20 kg 以下の小児には、10 mg を 1 日 3 回である）。</p>	
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では本剤のクリアランスが低下するため、慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。]</p> <p>(2) 授乳婦</p> <p>授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[本剤の母乳中への移行は不明である。]</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は体重 8 kg 未満の幼児及び小児に対する安全性は確立していない。</p>	<p>国内外の小児 PAH 患者を対象とした臨床試験は 1 歳以上で体重 8 kg 以上の患者を対象としたため、現行のレバチオ錠 20mg の添付文書の記載を修正した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>(1) 症状</p> <p>外国において、健康被験者に 800 mg まで単回投与した場合、有害事象は低用量で認められたものと同様であったが、その頻度と重症度は上昇した。200 mg 投与では有害事象（頭痛、潮紅、めまい、消化不良、鼻炎、視覚異常）の発現率は増加した。</p> <p>(2) 措置方法</p> <p>過量投与の際の特異的な薬物療法はないが、適切な対症療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高く、尿中排泄率が低いいため腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>[レバチオ錠]</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重</p>	<p>現行のレバチオ錠 20mg に対する注意喚起であり、それを明記するため下線部を追記し</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>[レバチオ OD フィルム]</p> <p>薬剤交付時：アルミ包装をめくり、薬剤（フィルム）を取り出し、開封後速やかに服用するよう指導すること。</p> <p>服用時：本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させると崩壊するため、唾液のみ（水なし）で服用可能である。また、水で服用することもできる。なお、本剤は寝たまの状態で服用させないこと。</p> <p>[レバチオ懸濁用ドライシロップ]</p> <p>薬剤交付時：ドライシロップの状態で分包して交付しないこと。懸濁せずにドライシロップのまま服用しないよう指導すること。</p> <p>調製方法：本剤の容器に水 60 mL を加えて振り混ぜた後、さらに水 30 mL を加えて振り混ぜてシロップ剤を調製する。1 瓶について 90 mL の水を加えて懸濁するとシルデナフィルとして 10 mg/mL の溶液 112 mL となる。なお、調製後のシロップ剤を水もしくは他の液でさらに希釈しないこと。</p> <p>投与時：調製後のシロップ剤を約 10 秒間振とう後、正確に 1 回量を量りとりすること。</p> <p>保存時：調製後のシロップ剤は、30℃以下で遮光して保存し、凍結させたり、本剤以外の容器に移し替えたりしないこと。調製後のシロップ剤は調製日から 30 日以内に使用し、残液および容器は廃棄すること。</p>	<p>た。</p> <p>レバチオODフィルムに対する注意を、臨床試験（生物学的同等性試験）における服用方法、試験結果に基づき設定した。</p> <p>レバチオ懸濁用ドライシロップに対する薬剤交付時、調製方法、投与時、保存時の注意を記載した。</p>
<p>10.その他の注意</p> <p>(1) 勃起不全治療薬として使用されたシルデナフィルの市販後の自発報告において、心筋梗塞、心突然死、心室性不整脈、脳出血、一過性脳虚血発作などの重篤な心血管系障害がシルデナフィル投与後に発現している。これらの多くが心血管系のリスクファクターを有している患者であった。多くの事象が、性行為中又は性行為後に認められ、少数例ではあるが、性行為なしにシルデナフィル投与後に認められたものもあった。その他は、シルデナフィルを投与し性行為後の数時間から数日後に報告されている。これらの症例について、シルデナフィル、性行為、本来患者が有していた心血管系障害、これらの要因の組み合わせ又は他の要因に直接関連するかどうかを確定することはできない。</p> <p>(2) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において男性勃起不全治療薬として使用された本剤を含むホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬に関する市販後調査では、まれに視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAION の危険因子〔年齢（50 歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。外国において、NAION を発現した 45 歳以上の男性（肺動脈性肺高血圧症に使用された症例は除く）を対象として実施さ</p>	<p>(1)~(3)現行のレバチオ錠 20mg の添付文書と同様とした。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>れた自己対照研究では、PDE5 阻害薬の投与から半減期（$t_{1/2}$）の 5 倍の期間内（シルデナフィルの場合約 1 日以内に相当）は、NAION 発現リスクが約 2 倍になることが報告されている¹³⁾。</p> <p>(3) 薬剤との因果関係は明らかではないが、急激な聴力低下又は突発性難聴が本剤を含む PDE5 阻害薬の市販後及び臨床試験において、まれに報告されている。</p> <p>(4) <u>薬剤との因果関係は明らかではなく、適応外であるが、外国において早産児や低出生体重児へ本剤投与時、肺出血が発現したと報告されている。</u></p> <p>(5) <u>小児を対象とした長期投与試験において、承認用量を超えた高用量投与時の死亡率は、承認用量投与時に比べ高かった。</u> <u>〔「臨床成績」の項参照〕</u></p> <p>(6) 薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含む PDE5 阻害薬投与後に、まれに、痙攣発作の発現が報告されている。</p> <p>(7) ラットの経口 1 ヶ月毒性試験では 45 及び 200 mg/kg 群で腸間膜動脈炎がみられたとの報告があるが、6 ヶ月試験及びがん原性試験では認められなかった。また、ビーグル犬の経口長期毒性試験（6 ヶ月、12 ヶ月）の最高用量 50 mg/kg 群において、雄動物に特発性若年性多発性動脈炎がみられたとの報告がある。しかし、これらの病変のヒトへの外挿性は低いものと判断されている。</p> <p>(8) 動物実験で、メラニン色素に富む網膜との親和性が高いとの報告があるので、長期間投与する場合には眼科的検査を行うなど注意して投与すること。</p>	<p>(4)超早産児において本剤投与時に肺出血が発現したという文献報告に基づき設定した。</p> <p>(5) 小児 PAH 患者を対象とした国際共同長期継続試験の結果に基づき設定した。</p> <p>(6)~(8) 現行のレバチオ錠 20mg の添付文書(4)~(6)と同様とした。</p>

下線部：シルデナフィル小児 PAH 申請において追加部分

2.副作用

成人および小児における本剤の安全性プロファイルは同様であるため、頻度表は、成人および小児 PAH 患者を対象とした臨床試験を併合した解析結果に基づき作成した。併合解析結果を Table 1 に示した。発現率 0.5%以上の副作用は全て頻度表に記載した。発現率 0.5%未満の副作用については、以下の副作用を記載した。

- ・シルデナフィルの副作用として特に注意喚起が必要と考えられる眼に関する副作用と心血管系の副作用のうち、2 例以上に発現した事象
- ・CCDS に記載がある事象（上気道感染、気管支炎、鼻漏、持続勃起症）

Table 1. 併合解析結果：成人および小児 PAH 患者を対象とした臨床試験

成人：外国臨床試験(A1481140/A1481142, A1481141), 国内臨床試験 (A1481252)

小児：国際共同試験（A1481131/A1481156）, 国内臨床試験（A1481298）

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
胃腸障害		
おくび	1	0.1
びらん性胃炎	1	0.1
びらん性十二指腸炎	1	0.1
レッチング	1	0.1
悪心	52	7.6
胃炎	12	1.7
胃酸過多	3	0.4
胃障害	1	0.1
胃食道逆流性疾患	11	1.6
下痢	46	6.7
過敏性腸症候群	1	0.1
逆流性食道炎	2	0.3
結腸ポリープ	1	0.1
口腔内潰瘍	3	0.4
口内乾燥	3	0.4
歯周病	1	0.1
歯肉出血	1	0.1
痔核	1	0.1
消化不良	61	8.9
食道炎	1	0.1
舌痛	2	0.3
腸炎	1	0.1
排便回数増加	1	0.1
腹水	1	0.1
腹痛	53	7.7
腹部不快感	5	0.7
腹部膨満	3	0.4
便失禁	1	0.1
便秘	4	0.6
嘔吐	34	4.9
一般・全身障害および投与部位の状態		
びくびく感	1	0.1

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
悪寒	3	0.4
圧迫感	1	0.1
異常感	1	0.1
温度変化不耐症	2	0.3
顔面浮腫	3	0.4
胸痛	12	1.7
胸部不快感	4	0.6
倦怠感	5	0.7
口渇	1	0.1
硬結	1	0.1
全身健康状態低下	1	0.1
熱感	4	0.6
発熱	8	1.2
疲労	11	1.6
浮腫	14	2.0
歩行障害	1	0.1
無力症	6	0.9
予想外の治療反応	1	0.1
冷感	2	0.3
疼痛	6	0.9
感染症および寄生虫症		
C型肝炎	1	0.1
歯膿瘍	1	0.1
毛包炎	1	0.1
肝胆道系障害		
肝腫大	1	0.1
眼障害		
一過性視力低下	1	0.1
黄斑変性	1	0.1
角膜炎	1	0.1
角膜沈着物	1	0.1
眼の異物感	1	0.1
眼の炎症	1	0.1
眼の障害	1	0.1
眼圧迫感	2	0.3
眼乾燥	1	0.1
眼球浮腫	1	0.1
眼血管障害	1	0.1
眼刺激	2	0.3

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
眼充血	19	2.8
眼出血	3	0.4
眼痛	5	0.7
眼部腫脹	2	0.3
眼部不快感	6	0.9
眼変性障害	2	0.3
眼瞼そう痒症	1	0.1
眼瞼出血	1	0.1
眼瞼痛	1	0.1
屈折障害	4	0.6
結膜炎	6	0.9
結膜充血	19	2.8
結膜出血	1	0.1
光視症	8	1.2
光輪視	4	0.6
視覚の明るさ	6	0.9
視覚障害	16	2.3
視神経障害	1	0.1
視神経乳頭充血	1	0.1
視野欠損	4	0.6
視力障害	2	0.3
視力低下	2	0.3
硝子体混濁	1	0.1
硝子体浮遊物	1	0.1
上強膜炎	1	0.1
色覚異常	3	0.4
色視症	26	3.8
色視症（青視症，黄視症など）	2	0.3
閃輝暗点	1	0.1
点状角膜炎	1	0.1
白内障	10	1.5
複視	5	0.7
霧視	28	4.1
網膜血管障害	9	1.3
網膜出血	6	0.9
網膜色素上皮症	1	0.1
網膜色素沈着	1	0.1
網膜変性	1	0.1
流涙増加	3	0.4

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
涙腺肥大	1	0.1
瞼板腺炎	1	0.1
羞明	10	1.5
筋骨格系および結合組織障害		
顎痛	9	1.3
関節硬直	1	0.1
関節腫脹	1	0.1
関節痛	17	2.5
筋骨格硬直	2	0.3
筋骨格痛	2	0.3
筋痛	29	4.2
筋肉痛	1	0.1
筋痙縮	15	2.2
頸部痛	6	0.9
骨痛	1	0.1
四肢痛	32	4.7
腫脹	1	0.1
重感	2	0.3
背部痛	16	2.3
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	1	0.1
貧血	4	0.6
血管障害		
ほてり	8	1.2
起立性低血圧	1	0.1
血管拡張	1	0.1
血管障害	2	0.3
血腫	1	0.1
高血圧	1	0.1
潮紅	66	9.6
低血圧	30	4.4
動脈瘤	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉刺激感	1	0.1
咽喉頭疼痛	4	0.6
咽頭不快感	1	0.1
咳嗽	16	2.3
気管支炎	1	0.1
呼吸困難	11	1.6

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
口腔咽頭痛	1	0.1
上気道感染	1	0.1
上気道咳症候群	1	0.1
上気道性喘鳴	1	0.1
上気道分泌増加	1	0.1
息詰まり感	1	0.1
低酸素症	2	0.3
肺高血圧症増悪	1	0.1
発声障害	1	0.1
鼻咽頭炎	4	0.6
鼻出血	20	2.9
鼻閉	13	1.9
鼻漏	2	0.3
耳および迷路障害		
耳鳴	6	0.9
難聴	4	0.6
傷害、中毒および処置合併症		
ジゴキシン中毒	1	0.1
関節捻挫	1	0.1
挫傷	3	0.4
歯痛	1	0.1
窒息	1	0.1
心臓障害		
チアノーゼ	2	0.3
心室機能不全	1	0.1
心室性不整脈	1	0.1
心粗動	2	0.3
心不全	1	0.1
動悸	6	0.9
洞性徐脈	1	0.1
頻脈	3	0.4
頻脈性不整脈	1	0.1
不整脈	1	0.1
神経系障害		
てんかん	1	0.1
めまい	44	6.4
暗点	1	0.1
運動亢進	1	0.1
下肢静止不能症候群	1	0.1

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
感覚鈍麻	4	0.6
顔面部神経痛	1	0.1
傾眠	3	0.4
錯感覚	7	1.0
失神	4	0.6
灼熱感	2	0.3
振戦	3	0.4
神経根炎	1	0.1
神経痛	1	0.1
前兆	2	0.3
頭痛	210	30.6
半盲	1	0.1
片頭痛	6	0.9
味覚異常	2	0.3
嗜眠	2	0.3
痙攣発作	2	0.3
腎および尿路障害		
尿失禁	1	0.1
排尿困難	1	0.1
生殖系および乳房障害		
月経過多	1	0.1
子宮痛	1	0.1
子宮内膜症	1	0.1
持続勃起症	1	0.1
自発陰茎勃起	5	0.7
性器紅斑	1	0.1
精巣腫瘍	1	0.1
乳腺症	1	0.1
乳頭痛	1	0.1
勃起時疼痛	1	0.1
勃起増強	5	0.7
無月経	1	0.1
陰腫脹	1	0.1
陰出血	1	0.1
陰障害	1	0.1
陰分泌物	1	0.1
精神障害		
パーソナリティ障害	1	0.1
易刺激性	1	0.1

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
遺尿	1	0.1
攻撃性	1	0.1
失見当識	1	0.1
心理的障害	1	0.1
神経過敏	3	0.4
睡眠障害	2	0.3
不安	2	0.3
不眠症	6	0.9
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	1	0.1
高コレステロール血症	1	0.1
食欲不振	8	1.2
水分過負荷	1	0.1
体液貯留	1	0.1
体重増加不良	1	0.1
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	1	0.1
多毛症	1	0.1
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	2	0.3
そう痒症	15	2.2
アレルギー性皮膚炎	3	0.4
血管浮腫	1	0.1
紅斑	7	1.0
湿疹	1	0.1
多汗症	5	0.7
脱毛症	2	0.3
爪破損	1	0.1
発汗障害	1	0.1
発疹	9	1.3
斑状皮疹	1	0.1
皮膚出血	1	0.1
皮膚色素過剰	1	0.1
皮膚変色	1	0.1
蕁麻疹	1	0.1
免疫系障害		
過敏症	1	0.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
子宮平滑筋腫	1	0.1

シルデナフィル小児 PAH

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

器官分類 副作用用語	臨床試験合計 (N=687)	
	例数	発現率(%)
臨床検査		
ALP 増加	3	0.4
ALT (GPT) 増加	6	0.9
AST (GOT) 増加	4	0.6
BNP 増加	1	0.1
BUN 増加	1	0.1
I N R 増加	2	0.3
ヘモグロビン減少	4	0.6
リンパ球数減少	4	0.6
肝機能検査値上昇	2	0.3
眼圧上昇	1	0.1
凝固時間異常	1	0.1
血小板機能検査異常	1	0.1
血小板数減少	1	0.1
血中ビリルビン増加	3	0.4
甲状腺機能検査異常	1	0.1
視野検査異常	1	0.1
心雑音	1	0.1
心拍数減少	1	0.1
体重減少	6	0.9
体重増加	1	0.1
尿中血陽性	1	0.1
肺動脈楔入圧上昇	1	0.1
拍出量増加	1	0.1

1. 一般的名称に係る文書

バイアグラ錠25mgおよび同50mgの承認申請時に提出済みである。

化学名・別名	1-[[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine (別名：シルデナフィル)，その塩類及びそれらの製剤																													
構造式																														
効能・効果	勃起不全（満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持が出来ない患者） 肺動脈性肺高血圧症																													
用法・用量	<p>・勃起不全（パイアグラ錠） 通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25 mg～50 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。 高齢者（65歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25mgを開始用量とすること。 1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。</p> <p>・肺動脈性肺高血圧症（レバチオ錠） 通常、成人にはシルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</p>																													
劇薬等の指定	処方箋医薬品																													
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：シルデナフィルクエン酸塩 製剤：パイアグラ錠 25 mg（1錠中シルデナフィルとして25 mg含有） パイアグラ錠 50 mg（1錠中シルデナフィルとして50 mg含有） レバチオ錠 20 mg（1錠中シルデナフィルとして20 mg含有）</p>																													
毒性	<p>急性毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th><th colspan="2">LD₅₀ (mg/kg)</th></tr> <tr> <th>経口</th><th>静脈内</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td><td>♂:>1000, ♀:>1000</td><td>♂:>20, ♀:>20</td></tr> <tr> <td>ラット</td><td>♂:>1000, ♀:500～1000</td><td>♂:>10, ♀:>10</td></tr> </tbody> </table> <p>亜急性毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>1ヵ月</td><td>経口</td><td>10, 45, 200</td><td>45</td><td>200mg/kgでは1例死亡，肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂6, ♀10），副腎球状帯の肥厚（全例）。 45mg/kgでは肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂2, ♀5），副腎球状帯の肥厚（♀9）。</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>1ヵ月</td><td>経口</td><td>5, 20, 80</td><td>80</td><td>80mg/kgでは嘔吐，一過性の血圧の低下及び心拍数の増加，総コレステロールの軽度増加。</td></tr> </tbody> </table>	動物種	LD ₅₀ (mg/kg)		経口	静脈内	マウス	♂:>1000, ♀:>1000	♂:>20, ♀:>20	ラット	♂:>1000, ♀:500～1000	♂:>10, ♀:>10	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	1ヵ月	経口	10, 45, 200	45	200mg/kgでは1例死亡，肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂6, ♀10），副腎球状帯の肥厚（全例）。 45mg/kgでは肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂2, ♀5），副腎球状帯の肥厚（♀9）。	イヌ	1ヵ月	経口	5, 20, 80	80	80mg/kgでは嘔吐，一過性の血圧の低下及び心拍数の増加，総コレステロールの軽度増加。
動物種	LD ₅₀ (mg/kg)																													
	経口	静脈内																												
マウス	♂:>1000, ♀:>1000	♂:>20, ♀:>20																												
ラット	♂:>1000, ♀:500～1000	♂:>10, ♀:>10																												
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																									
ラット	1ヵ月	経口	10, 45, 200	45	200mg/kgでは1例死亡，肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂6, ♀10），副腎球状帯の肥厚（全例）。 45mg/kgでは肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂2, ♀5），副腎球状帯の肥厚（♀9）。																									
イヌ	1ヵ月	経口	5, 20, 80	80	80mg/kgでは嘔吐，一過性の血圧の低下及び心拍数の増加，総コレステロールの軽度増加。																									

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	慢性毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6 ヶ月	経口	3, 12, 60	60	60mg/kg では尿素，総蛋白，総コレステロールの軽度増加，肝重量の増加，小葉中心性肝細胞肥大（♂1，♀4），甲状腺濾胞肥大（♂6，♀12），副腎球状帯の肥厚（♂2）。 12mg/kg では甲状腺濾胞肥大（♂2），副腎球状帯の肥厚（♂♀各 11）。
	イヌ	6 ヶ月	経口	3, 15, 50	15	50mg/kg では嘔吐，一過性の血圧の低下及び心拍数の増加，肝重量の増加，特発性若年性多発性動脈炎（♂1）。
	イヌ	12 ヶ月	経口	3, 10, 50	10	50mg/kg では体重減少（♂1），特発性若年性多発性動脈炎（♂3）。
副作用	・勃起不全（バイアグラ錠） (国内データ) 副作用の発現率 69 例/244 例（28.3%）					
				臨床検査値異常発現率 45 例/242 例（18.6%）		
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数
	ほてり		33	CPK 上昇		11
	頭痛		17	血清 LDH 上昇		6
	頭重（感）		13	血清 GOT 上昇		5
	彩視症		6	血清 GPT 上昇		4
	昏迷		5	γ-GTP 上昇		4
			等	好酸球増多（症）		4
				ヘマトクリット値減少		4
			等			等
	(外国データ) 副作用の発現率 877 例/2340 例（37.5%）					
				臨床検査値異常発現率 447 例/2584 例（17.3%）		
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数
	頭痛		377	尿沈渣赤血球増加		77
	血管拡張（紅潮）		335	好中球増多（症）		60
	消化不良		157	好酸球増多（症）		55
	視覚異常		157	白血球減少		51
	鼻炎		60	BUN 上昇		41
			等			等
	・肺動脈性肺高血圧症（レバチオ錠） 副作用の発現率 303 例/408 例（74.3%）					
	副作用の種類		例数	臨床検査値異常の種類		例数
			(発現率)			(発現率)
	頭痛		166 例	ヘモグロビン減少		4 例
			(40.7%)			(1.0%)
	消化不良		55 例	リンパ球数減少		4 例
			(13.5%)			(1.0%)
	潮紅		54 例	AST (GOT) 増加		3 例
			(13.2%)			(0.7%)
	悪心		43 例	ALT (GPT) 増加		3 例
		(10.5%)			(0.7%)	
下痢		42 例				
		(10.3%)				
会社	ファイザー株式会社					

(追加)

化学名・別名																																									
構造式																																									
効能・効果																																									
用法・用量	<p>・勃起不全（パイアグラ錠） 通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25 mg～50 mgを性行為の約1時間前に経口投与する。 高齢者（65歳以上）、肝障害のある患者及び重度の腎障害（Ccr<30mL/min）のある患者については、本剤の血漿中濃度が増加することが認められているので、25mgを開始用量とすること。 1日の投与は1回とし、投与間隔は24時間以上とすること。</p> <p>・肺動脈性肺高血圧症</p> <p><u>[レバチオ錠]</u> <u>成人</u> 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 <u>1歳以上の小児</u> <u>体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</u></p> <p><u>[レバチオ OD フィルム]</u> <u>成人</u> 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 <u>1歳以上の小児</u> <u>体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</u></p> <p><u>[レバチオ懸濁用ドライシロップ]</u> <u>成人</u> 通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。 <u>1歳以上の小児</u> <u>体重8 kg以上20 kg以下の場合：通常、シルデナフィルとして1回10 mgを1日3回経口投与する。</u> <u>体重20 kg超の場合：通常、シルデナフィルとして1回20 mgを1日3回経口投与する。</u> (下線部を追加)</p>																																								
劇薬等の指定																																									
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：シルデナフィルクエン酸塩 製剤：パイアグラ錠 25 mg（1錠中シルデナフィルとして25 mg含有） パイアグラ錠 50 mg（1錠中シルデナフィルとして50 mg含有） レバチオ錠 20 mg（1錠中シルデナフィルとして20 mg含有） レバチオ OD フィルム 20 mg（1フィルム中シルデナフィルとして20 mg含有） レバチオ懸濁用ドライシロップ 900 mg（1瓶中シルデナフィルとして900 mg含有） (下線部を追加)</p>																																								
毒性																																									
副作用	<p>・肺動脈性肺高血圧症（小児：国際共同第3相試験および長期継続試験） 副作用の発現率 114 例/229 例（49.8%）</p> <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>36 例</td><td>（15.7%）</td><td>拡張期血圧低下</td><td>10 例</td><td>（4.4%）</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>15 例</td><td>（6.6%）</td><td>血中ビリルビン増加</td><td>3 例</td><td>（1.3%）</td></tr><tr><td>腹痛</td><td>10 例</td><td>（4.4%）</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>結膜充血</td><td>10 例</td><td>（4.4%）</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>悪心</td><td>10 例</td><td>（4.4%）</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>					副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）	頭痛	36 例	（15.7%）	拡張期血圧低下	10 例	（4.4%）	嘔吐	15 例	（6.6%）	血中ビリルビン増加	3 例	（1.3%）	腹痛	10 例	（4.4%）				結膜充血	10 例	（4.4%）				悪心	10 例	（4.4%）			
副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）																																				
頭痛	36 例	（15.7%）	拡張期血圧低下	10 例	（4.4%）																																				
嘔吐	15 例	（6.6%）	血中ビリルビン増加	3 例	（1.3%）																																				
腹痛	10 例	（4.4%）																																							
結膜充血	10 例	（4.4%）																																							
悪心	10 例	（4.4%）																																							

	・肺動脈性肺高血圧症（小児：国内第3相試験）			
	副作用の発現率		3例/6例（50.0%）	
	副作用の種類	例数	（発現率）	臨床検査値異常の種類 例数 （発現率）
	頭痛	2例	（33.3%）	尿中血陽性 1例 （16.7%）
	鼻出血	2例	（33.3%）	
会社	ファイザー株式会社			

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
第3部 品質に関する文書									
3.2.S 原薬									
3.2.S	-	Sildenafil Citrate Powder for Oral Suspension, 900 mg 3.2.S Drug Substance	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	評価	無
3.2.S	-	レバチオODフィルム 原薬	ファイザー・ ファーマ株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤									
3.2.P	-	Sildenafil Citrate Powder for Oral Suspension, 900 mg 3.2.P Drug Product	ファイザー社	2007年2月～2016年6月	ファイザー, 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.P	-	レバチオODフィルム 製剤	ファイザー・ ファーマ株式会社	2012年4月～継続中	ファイザー・ファーマ株式会社 名古屋工場 [REDACTED]	国内	社内資料	評価	無
3.2.A その他									
3.2.A	-	Sildenafil Citrate Powder for Oral Suspension, 900 mg 3.2.A Appendices	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	評価	無
3.2.A	-	レバチオODフィルム その他	ファイザー・ ファーマ株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料									
-	-	該当資料なし							
3.3 参考文献									
-	-	該当資料なし							
第4部 非臨床試験報告書									
-	-	該当資料なし							
第5部 臨床試験報告書									
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書									
5.3.1.1.1	A1481313	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Study in Healthy Subjects Assessing the Pharmacokinetics and Safety of Powder for Oral Suspension of Sildenafil Citrate Administered Under Fasted and Fed Conditions	ファイザー社	2012年8月6日～2012年8月21日	Pfizer, Singapore	外国	社内資料	評価	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
5.3.1.2.1	A1481293	A Pivotal Randomized, Open-Label 3-Way Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence of the Sildenafil Citrate Powder for Oral Suspension (10 mg/mL) and the Sildenafil Citrate 10 mg Immediate Release (IR) Tablet Relative to the Revatio 20 mg IR Tablet in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions	ファイザー社	2011年1月17日～2011年2月7日	Pfizer, Belgium	外国	社内資料	評価	無
5.3.1.2.2	A1481275	A Randomized, Open-Label 3-Way Crossover Study to Investigate the Relative Bioavailability and Bioequivalence of the Crushed Revatio®20 mg Tablet Mixed with Apple Sauce, the Extemporaneously Prepared Suspension (EP), and the Intact Revatio®20 mg Tablet in Healthy Volunteers Under Fasting Conditions	ファイザー社	2009年9月16日～2009年9月28日	Pfizer, Belgium	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.1.2.3	KYE-1501-P1-CSR	KYE-1501の生物学的同等性試験(水なしで服用) 治験総括報告書		20 年 月 日～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	無
5.3.1.2.4	KYE-1501-P2-CSR	KYE-1501の生物学的同等性試験(水ありで服用) 治験総括報告書		20 年 月 日～20 年 月 日		国内	社内資料	評価	無
5.3.1.2.5	-	生物学的同等性試験(溶出試験)に関する資料	ファイザー・ ファーマ株式会社	2015年1月～2015年7月	ファイザー・ファーマ株式会社 名古屋工場	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.3 In Vitro—In Vivo関連を検討した試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	2100-530	Validation of a Method for the Determination of Sildenafil and Desmethyl Sildenafil in Human Plasma by LC/MS/MS		2002年10月30日	(USA, China)	外国	社内資料	参考	無
-	-	添付資料番号5.3.1.2.3 (KYE-1501-P1-CSR) および5.3.1.2.4 (KYE-1501-P2-CSR)の付録参照	-	-	-	-	-	-	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-00194	Population PK Modeling for Study A1481131 in Pediatric PAH Patients	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
-	-	該当資料なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.3.4.2.1	PMAR-00205	Population PK/PD Modeling for Study A1481131 in Pediatric PAH Patients	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.4.2.2	PMAR-EQDD-A148x-sNDA-498	Revatio PK-PD Analysis in Japanese Pediatric and Adult PAH Patients	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	A1481131	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose Ranging, Parallel Group Study of Oral Sildenafil in the Treatment of Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension	ファイザー社	2003年8月28日～2008年6月5日	Australia, Canada, Colombia, India, Malaysia, Poland, Sweden, United States, Brazil, Chile, Costa Rica, Guatemala, Hungary, Italy, Japan, Mexico, Russian Federation, Taiwan, United States	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	A1481156	A Multicenter, Long-Term Extension Study to Assess Safety of Oral Sildenafil in the Treatment of Subjects Who Have Completed Study A1481131	ファイザー社	2004年1月13日～2012年12月24日	Brazil, Chile, Colombia, Guatemala, Hungary, India, Italy, Japan, Malaysia, Mexico, Poland, Russian Federation, Sweden, Taiwan, United States	外国	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	A1481298 (中間報告)	A Phase 3, Multi-Center, Open-Label Study to Investigate Safety, Efficacy, and Tolerability of Sildenafil Citrate in Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension	ファイザー株式会社	2012年8月24日～継続中 中間報告データカットオフ: ①2016年5月20日 ②2016年12月26日	Japan	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2.3	-	シルデナフィル(小児肺動脈性肺高血圧症)症例検討会議事録(A1481298試験)	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	-	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	-	A148 Additional Analysis- Efficacy	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.3.2	-	A148 Additional Analysis- Safety	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.4 その他の試験報告書									
5.3.5.4.1	A1481134	A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel group study of intravenous sildenafil in the treatment of children, aged 0 to 17 with pulmonary hypertension after corrective cardiac surgery	ファイザー社	2003年9月14日～2005年3月4日	Denmark, France, Netherlands, Switzerland, United Kingdom, United States	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.2	A1481157	A 7 Day, Open-Label, Multicentre, Pharmacokinetic Study (Part 1) Followed by A 7 Day, Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Parallel Group Study (Part 2) of IV Sildenafil in the Treatment of Neonates With Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) or Hypoxic Respiratory Failure and at Risk for PPHN	ファイザー社	2003年11月2日～2005年5月16日	France, United Kingdom, United States	外国	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	A1481263	レバチオ錠20mg特定使用成績調査－長期使用に関する調査－ 全例調査 最終報告書	ファイザー株式会社	2008年4月18日～2014年5月31日	-	国内	社内資料	-	無
5.3.6.2	-	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (2016年6月1日～2017年5月31日)	ファイザー社	調査単位期間: 2016年6月1日～2017年5月31日	-	外国	社内資料	-	無
5.3.6.3	A1481263	レバチオ錠20mg特定使用成績調査－長期使用に関する調査－ 追加解析結果	ファイザー株式会社	-	-	国内	社内資料	-	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	-	症例一覧表	-	-	-	-	-	-	無
5.3.7.2	-	有害事象一覧表	-	-	-	-	-	-	無
5.3.7.3	-	重篤な有害事象一覧表	-	-	-	-	-	-	無
5.3.7.4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-	無
5.4 参考文献									
5.4.1	-	Pediatric pulmonary hypertension : Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society	Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al.	-	-	外国	Circulation 2015; 132: 2037-99.	-	無
5.4.2	-	2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension	Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.	-	-	外国	Eur Heart J 2015.	-	無
5.4.3	-	肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)	中西 宣文, 安藤 太三, 植田 初江, 他	-	-	国内	-	-	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.4	-	Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry	D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.	-	-	外国	Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.	-	無
5.4.5	-	小児期原発性肺高血圧症の全国調査結果	佐地 勉, 門間 和夫, 柴田 利満, 他	-	-	国内	日本小児循環器学会雑誌 2000. 16: 230-7.	-	無
5.4.6	-	Primary pulmonary hypertension	Rubin LJ.	-	-	外国	N Engl J Med 1997; 336: 111-7.	-	無
5.4.7	-	小児期心疾患における薬物療法ガイドライン	佐地 勉, 石川 司朗, 越前 宏俊, 他	-	-	国内	-	-	無
5.4.8	-	Survival in childhood pulmonary arterial hypertension : insights from the registry to evaluate early and long-term Pulmonary arterial hypertension disease management	Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al.	-	-	外国	Circulation 2012; 125: 113-22.	-	無
5.4.9	-	Efficacy and limitations of continuous intravenous epoprostenol therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension in Japanese children	Nakayama T, Shimada H, Takatsuki S, et al.	-	-	国内	Circ J. 2007; 71: 1785-90.	-	無
5.4.10	-	Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension	Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, et al.	-	-	外国	Circulation 2004; 110: 660-5.	-	無
5.4.11	-	Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children	Barst RJ, Maislin G, Fishman AP.	-	-	外国	Circulation 1999; 99: 1197-208.	-	無
5.4.12	-	Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings	Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, et al.	-	-	外国	Am J Cardiol 2010; 106: 1332-8.	-	無
5.4.13	-	Updated clinical classification of pulmonary hypertension	Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al.	-	-	外国	J Am Coll Cardiol 2009; 54:s43-54.	-	無
5.4.14	-	Simple procedures for blinded sample size adjustment that do not affect the type I error rate	Kieser M, Friede T.	-	-	外国	Stat Med 2003;22:35 71-81.	-	無
5.4.15	-	The estimation of oxygen consumption.	LaFarge CG, Miettinen OS.	-	-	外国	Cardiovasc Res 1970; 4:23-30.	-	無
5.4.16	-	Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension	Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 2013;369:8 09-18.	-	無
5.4.17	-	Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al.	-	-	外国	N Engl J Med 2015;373:2 522-33.	-	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子デー タの提出
5.4.18	-	433.1 Primary Pulmonary Hypertension	Bernstein D.	-	-	外国	Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 2239-41.	-	無