VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg sildenafil (som sitrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver tablett inneholder også 0,7 mg laktose.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte.

Hvite runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter, merket "PFIZER" på den ene siden og "RVT 20" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Voksne
Behandling av voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten.
Effekt er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon assosiert med bindevevssykdommer.

Pediatrisk populasjon
Behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år til 17 år med pulmonal arteriell hypertensjon. Effekt i form av forbedring av fysisk arbeidskapasitet eller pulmonal hemodynamikk er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon forbundet med kongenital hjertesykdom (se pkt. 5.1).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun initieres og kontrolleres av lege som har erfaring i behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. I tilfeller ved klinisk forverring til tross for behandling med Revatio, skal alternative behandlinger vurderes.

Dosering

Voksne
Anbefalt dose er 20 mg tre ganger daglig. Leger bør råde pasienter som glemmer å ta Revatio til å ta en dose så snart som mulig og deretter fortsette med den normale dosen. Pasienter skal ikke ta en dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Pediatrisk populasjon (1 år til 17 år)
Hos pediatriske pasienter i alderen 1 år til 17 år er anbefalt dose 10 mg tre ganger daglig hos pasienter som veier ≤ 20 kg. Hos pasienter som veier > 20 kg er anbefalt dose 20 mg tre ganger daglig.

Høyere doser enn anbefalte doser skal ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se også pkt. 4.4 og 5.1). Tabletten på 20 mg skal ikke brukes i de tilfellene hvor doseringen på 10 mg 3 ganger

daglig skal gis til yngre pasienter. Andre legemiddelformer vil være mer egnet å bruke til pasienter som veier ≤ 20 kg og til yngre pasienter som ikke klarer å svelge tabletter.

Pasienter som bruker andre legemidler
Generelt bør enhver dosejustering kun gjøres etter en nøye nytte- risikovurdering. En dosereduksjon til 20 mg to ganger daglig bør vurderes når sildenafil administreres samtidig til pasienter som allerede får CYP3A4-hemmere som erytromycin eller sakinavir. En dosereduksjon til 20 mg én gang daglig anbefales ved samtidig bruk av mer potente CYP3A4-hemmere, som klaritromycin, telitromycin og nefazodon. For bruk av sildenafil sammen med de mest potente CYP3A4-hemmerne, se pkt. 4.3. Det kan være nødvendig med dosejusteringer av sildenafil ved samtidig administrering av CYP3A4-indusere (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥ 65 år)
Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til eldre pasienter. Klinisk effekt som måles ved 6-minutters gangdistanse kan være mindre hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Initiale dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). En nedjustering av dosen til 20 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko-evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Nedsatt leverfunksjon
Initiale dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). En nedjustering av dosen til 20 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Revatio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon (barn under 1 år og nyfødte)
Sildenafil skal ikke brukes utenfor godkjente indikasjoner hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon, da risikoen er større enn nytteverdien (se pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av Revatio ved andre tilstander hos barn under 1 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Seponering av behandling
Begrensede data tyder på at brå seponering av behandling med Revatio ikke er forbundet med "rebound" effekt av pulmonal arteriell hypertensjon. For å unngå en mulig uventet klinisk forverring ved seponering, bør en gradvis dosereduksjon vurderes. Økt kontroll er anbefalt i løpet av seponeringsperioden.

Administrasjonsmåte
Revatio er kun til oral bruk. Tablettene bør tas med ca. 6 til 8 timers mellomrom, med eller uten mat.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med nitrogenoksid-donorer (som amylnitritt), eller noen form for nitrat, på grunn av den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med guanylatsyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med de mest potente CYP3A4-hemmerne (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer (se pkt. 4.4).

Sikkerhet av sildenafil er ikke undersøkt hos følgende subgrupper av pasienter, og dets bruk er derfor kontraindisert:
Alvorlig nedsatt leverfunksjon,
Nylig gjennomgått slag eller hjerteinfarkt,
Alvorlig hypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) ved behandlingsstart.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av Revatio er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon (funksjonsklasse IV). Hvis den kliniske situasjonen forverres, skal behandling som er anbefalt ved alvorlig stadium av sykdommen (for eksempel epoprostenol) vurderes (se pkt. 4.2).
Nytte/risiko-balansen for sildenafil har ikke blitt fastslått hos pasienter som er vurdert til å være i WHO funksjonsklasse I pulmonal arteriell hypertensjon.

Studier med sildenafil er utført på former av pulmonal hypertensjon relatert til primær (idiopatisk) bindevevssykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kongenital hjertesykdom (se pkt. 5.1). Bruk av sildenafil ved andre former av pulmonal arteriell hypertensjon anbefales ikke.

I langtids forlengelsesstudien med barn, ble det observert økt dødelighet hos pasienter som fikk høyere doser enn den anbefalte dosen. Høyere doser enn de anbefalte dosene skal derfor ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Retinitis pigmentosa
Sikkerheten av sildenafil har ikke vært undersøkt hos pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom som *retinitis pigmentosa* (et mindretall av disse pasientene har genetisk betinget forstyrrelse av netthinnens fosfodiesterase), og bruk hos disse pasientene anbefales ikke.

Vasodilaterende virkning
Ved forskriving av sildenafil bør legen vurdere nøye om pasienter med visse underliggende tilstander kan få bivirkninger av sildenafils milde til moderate vasodilaterende effekt, for eksempel pasienter med hypotensjon, dehydrerte pasienter, pasienter med alvorlig obstruksjon av utløp i venstre ventrikkel eller pasienter med autonom dysfunksjon (se pkt. 4.4.).

Kardiovaskulære risikofaktorer
I perioden etter markedsføring er følgende hendelser rapportert i tidsmessig assosiasjon med bruk av sildenafil til menn med erektil dysfunksjon: Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, ustabil angina, plutselig hjertedød, ventrikulære arytmier, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskemisk attakk, hypertensjon og hypotensjon. Flesteparten av disse pasientene, men ikke alle, hadde underliggende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange av hendelsene inntraff under eller kort tid etter samleie, og noen få hendelser ble rapportert å ha oppstått rett etter bruk av sildenafil uten seksuell aktivitet. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse hendelsene er relatert til disse faktorene direkte eller til andre faktorer.

Priapisme
Sildenafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformitet av penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller til pasienter med tilstander som kan predisponere for priapisme (som sigdcelleanemi, multippelt myelom eller leukemi).

Langvarige ereksjoner og priapisme har blitt rapportert med sildenafil etter markedsføring. Dersom en ereksjon vedvarer lenger enn 4 timer, bør pasienten oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det føre til skade i penisvev og permanent tap av potens (se pkt. 4.8).

Vasookklusive kriser hos pasienter med sigdcelleanemi
Sildenafil skal ikke brukes hos pasienter med pulmonal hypertensjon sekundært til sigdcelleanemi. I en klinisk studie ble det sett hyppigere forekomst av vasookklusive kriser som krevde sykehusinnleggelse hos pasienter som fikk Revatio enn hos pasienter som fikk placebo; studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt.

Hendelser som påvirker synet
Tilfeller av synsforstyrrelser har blitt rapportert spontant i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere. Tilfeller av non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati, en sjelden tilstand, har blitt rapportert spontant og i en observasjonsstudie i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere (se pkt. 4.8). Dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå, bør behandlingen stoppes umiddelbart og alternativ behandling bør vurderes (se pkt. 4.3).

Alfablokkere
Forsiktighet må utvises når sildenafil administreres til pasienter som tar en alfablokker, da samtidig administrering kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.5). For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon, bør pasienter først være hemodynamisk stabile på alfablokkerbehandling før start av sildenafilbehandling. Leger bør gi råd til pasientene om hva de skal gjøre ved symptomer på postural hypotensjon.

Blødningsforstyrrelser
Studier med humane blodplater indikerer at sildenafil potenserer den antiaggregerende effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Ingen opplysninger foreligger om sikkerhet ved administrering av sildenafil til pasienter med blødningssykdommer eller aktivt magesår. Sildenafil bør derfor gis til slike pasienter kun etter nøye nytte/risiko-vurdering.

Vitamin K-antagonister
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan det foreligge en mulig økt blødningsrisiko når man starter behandling med sildenafil hos pasienter som allerede bruker en Vitamin K-antagonist, spesielt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til bindevevssykdommer.

Veneokklusive sykdommer
Ingen data er tilgjengelige for sildenafil gitt til pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med pulmonale veneokklusive sykdommer. Tilfeller med livstruende lungeødem er blitt rapportert ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostacyklin) ved bruk hos disse pasientene. Ved symptomer på lungeødem som følge av samtidig administrering av sildenafil til pasienter med pulmonal hypertensjon, bør muligheten for assosiert pulmonal veneokklusiv sykdom tas i betraktning.

Informasjon om hjelpestoffer
Laktosemonohydrat er brukt i filmdrasjeringen av tabletten. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Revatio 20 mg filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at dette legemidlet er så godt som «natriumfritt».

Bruk av sildenafil med bosentan
Effekten av sildenafil hos pasienter som allerede bruker bosentan er ikke endelig vist (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig bruk med andre PDE5-hemmere
Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av sildenafil og andre PDE5-hemmere, inkludert Viagra, er ikke undersøkt hos PAH pasienter. Bruk av slike kombinasjoner anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sildenafil

In vitro-studier
Metabolismen av sildenafil medieres hovedsaklig via cytokrom P450-(CYP) isoformene 3A4 (hovedvei) og 2C9 (mindre betydningsfull vei). Hemmere av disse isoenzymer kan derfor redusere clearance av sildenafil, og indusere av disse isoenzymene kan øke clearance av sildenafil. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo-studier
Samtidig administrering av peroral sildenafil og intravenøs epoprostenol har blitt undersøkt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved administrering samtidig med annen behandling for pulmonal arteriell hypertensjon (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig administrering av disse legemidlene.

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved samtidig administrering med andre PDE5-hemmere har ikke blitt undersøkt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.4).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier av pulmonal arteriell hypertensjon tyder på en reduksjon av clearance for sildenafil og/eller en økning av oral biotilgjengelighet ved samtidig administrering med CYP3A4-substrater og kombinasjonen av CYP3A4-substrater og betablokkere. Disse var de eneste faktorene som statistisk signifikant påvirket farmakokinetikken til sildenafil hos pasienter med pulmonal ateriell hypertensjon. Eksponering av sildenafil til pasienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater pluss betablokkere var henholdsvis 43 % og 66 % høyere, sammenlignet med pasienter som ikke fikk disse legemiddelklassene. Eksponering av sildenafil var 5 ganger høyere ved en dose på 80 mg tre ganger daglig sammenlignet med eksponering ved doser på 20 mg tre ganger daglig. Dette konsentrasjonsområdet dekker økningen av sildenafil-eksponeringen observert i spesifikke designede legemiddelinteraksjonsstudier med CYP3A4-hemmere (unntatt med de mest potente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

CYP3A4-indusere ser ut til å ha en vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Dette ble bekreftet i en *in vivo* interaksjonsstudie med CYP3A4-induseren bosentan.

Samtidig administrering av bosentan (en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19) 125 mg to ganger daglig med sildenafil 80 mg tre ganger daglig (ved steady state) i 6 dager hos friske frivillige resulterte i en 63 % senkning av sildenafil AUC. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av sildenafildata fra voksne PAH-pasienter i kliniske studier, inkludert en 12-ukers studie for å vurdere effekten og sikkerheten av oral sildenafil 20 mg tre ganger daglig som tillegg til en stabil bosentandose (62,5 – 125 mg to ganger daglig), indikerte en reduksjon i sildenafileksponering ved samtidig administrering av bosentan, tilsvarende det som ble observert hos friske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten av sildenafil bør kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig bruker potente CYP3A4-indusere som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesurt og rifampicin.

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren ritonavir, som er en meget sterk hemmer av P450, ved steady state (500 mg to ganger daglig), og sildenafil (100 mg enkeltdose), ga en 300 % økning (firedobling) i sildenafils C_{max} og 1000 % økning (ellevedobling) i sildenafil plasma AUC. Etter 24 timer var plasmanivået av sildenafil fremdeles ca. 200 nanogram/ml sammenlignet med ca 5 nanogram/ml når sildenafil var gitt alene. Dette er i samsvar med ritonavirs markerte effekter på et bredt utvalg av P450-substrater. Basert på disse farmakokinetiske resultatene er samtidig administrering av sildenafil og ritonavir kontraindisert hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren sakinavir, en CYP3A4-hemmer, ved steady state (1200 mg tre ganger daglig) og sildenafil (100 mg enkeltdose) resulterte i 140 % økning i sildenafil C_{max} og 210 % økning i sildenafil AUC. Sildenafil hadde ingen effekt på sakinavirs farmakokinetikk. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2.

Når en enkeltdose med 100 mg sildenafil ble gitt sammen med erytromycin, som er en moderat CYP3A4-hemmer, ved steady state (500 mg to ganger daglig i 5 dager), økte den systemiske eksponering (AUC) av sildenafil med 182 %. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2. Hos friske frivillige menn var det ingen holdepunkter for effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC, C_{max}, t_{max}, eliminasjonshastighetskonstant, eller påfølgende halveringstid av sildenafil eller dets sirkulerende hovedmetabolitt. Dosejustering er ikke nødvendig. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hemmer og en ikke-spesifikk CYP3A4-hemmer, forårsaket en 56 % økning av plasma-konsentrasjonen av sildenafil når det ble gitt sammen med sildenafil (50 mg) til friske frivillige. Dosejustering er ikke nødvendig.

De mest potente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol og itrakonazol er forventet å ha liknende effekter som ritonavir (se pkt. 4.3). CYP3A4-hemmere som klaritromycin, telitromycin og nefazodon er forventet å ha en effekt som ligger mellom den for ritonavir og CYP3A4-hemmere som sakinavir eller erytromycin, med en antatt syvdoblet økning i eksponering. Dosejustering er derfor anbefalt ved bruk av CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon tyder på at samtidig administrering av betablokkere i kombinasjon med CYP3A4-substrater kan resultere i en ytterligere økning av sildenafil eksponering sammenlignet med administrering av CYP3A4-substrater alene.

Grapefruktjuice er en svak hemmer av CYP3A4-metabolisme i tarmveggen, og kan gi moderat økning av sildenafil's plasmakonsentrasjon. Dosejustering er ikke nødvendig, men samtidig bruk av sildenafil og grapefruktjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser av antacida (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid) påvirket ikke biotilgjengelig-heten av sildenafil.

Samtidig administrering av orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 mikrogram og levonorgestrel 150 mikrogram) påvirket ikke farmakokinetikken til sildenafil.

Nikorandil er en blanding av kaliumkanalaktivator og nitrat. På grunn av nitratkomponenten har nikorandil potensiale til å gi alvorlige interaksjoner med sildenafil (se pkt. 4.3).

Effekter av sildenafil på andre legemidler

In vitro-studier
Sildenafil er en svak hemmer av cytokrom P450-isoformene 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (IC_{50} > 150µM).

Det finnes ingen data på interaksjon mellom sildenafil og ikke-spesifikke fosfodiesterasehemmere som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo-studier
Ingen signifikante interaksjoner ble vist da sildenafil (50 mg) ble administrert sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg). Begge disse metaboliseres av CYP2C9.

Sildenafil hadde ingen signifikant effekt på atorvastatin-eksponering (11 % AUC-økning). Dette tyder på at sildenafil ikke har noen klinisk relevant effekt på CYP3A4.

Ingen interaksjoner ble observert mellom sildenafil (100 mg enkelt dose) og acenokumarol.

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre (150 mg).

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke den hypotensive effekten av alkohol hos friske frivillige med gjennomsnittlige maksimale alkoholnivåer i blod på 80 mg/dl.

I en studie av friske frivillige med sildenafil (80 mg tre ganger daglig) ble det ved steady state sett en økning av bosentan AUC på 50 % (125 mg to ganger daglig). En farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra en studie med voksne PAH-pasienter som fikk behandling med bosentan (62,5 – 125 mg to ganger daglig), indikerte en økning (20 % (95 % KI: 9,8 – 30,8) av bosentan AUC ved samtidig administrering av steady-state sildenafil (20 mg tre ganger daglig) av en mindre størrelsesorden enn sett hos friske frivillige ved samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

I en spesifikk interaksjonsstudie hvor sildenafil (100 mg) ble gitt samtidig med amlodipin til hypertensive pasienter, var det en ytterligere reduksjon av liggende systolisk blodtrykk på 8 mmHg. Tilsvarende ytterligere reduksjon av liggende diastolisk blodtrykk var 7 mmHg. Disse ekstra senkningene i blodtrykket var i samme størrelsesorden som de som ble sett når sildenafil ble gitt alene til friske frivillige.

I tre spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier ble alfablokkeren doksazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg, eller 100 mg) gitt samtidig til pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabilisert med doksazosinbehandling. I disse studiepopulasjonene ble det observert gjennomsnittlige tilleggsreduksjoner ved hvilende systolisk og diastolisk blodtrykk på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, og 8/4 mmHg. Gjennomsnittlig tilleggsreduksjon av blodtrykk målt stående var på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doksazosin ble gitt samtidig til pasienter stabilisert på doksazosinbehandling, var det sjeldne rapporter om pasienter som opplevde symptomatisk postural hypotensjon. Disse rapportene inkluderte svimmelhet og ørhet, men ikke synkope. Samtidig administrering av sildenafil til pasienter som får behandling med alfablokkere kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdose) har ingen effekt på steady state farmakokinetikken til HIV-protease-hemmeren sakinavir, som er et CYP3A4-substrat/hemmer.

I overensstemmelse med sildenafils kjente effekt på nitrogenoksid/cGMP-veien (se pkt. 5.1), forsterket sildenafil den hypotensive effekt av nitrater, og samtidig behandling med nitrogenoksid-donorer eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Riociguat
Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

Sildenafil har ingen klinisk signifikant innvirkning på plasmanivåene til orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 mikrogram og levonorgestrel 150 mikrogram).

Tillegg av en enkeltdose sildenafil til sakubitril/valsartan ved steady state hos pasienter med hypertensjon ble assosiert med en signifikant større blodtrykksreduksjon sammenlignet med kun sakubitril/valsartan. Derfor bør det utvises forsiktighet ved oppstart av sildenafil hos pasienter som behandles med sakubitril/valsartan.

<u>Pediatrisk populasjon</u>
Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og prevensjon hos menn og kvinner
På grunn av manglende data på effekter av Revatio hos gravide kvinner, anbefales ikke Revatio til kvinner i fertil alder med mindre de benytter sikker prevensjon.

Graviditet
Det foreligger ikke data på bruk av sildenafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp og embryonal-/ fosterutvikling. Dyrestudier har vist toksisitet når det gjelder postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

På grunn av manglende data skal Revatio ikke brukes av gravide dersom det ikke er strengt nødvendig.

Amming
Det finnes ingen adekvate eller godt kontrollerte studier om kvinner som ammer. Data fra én kvinne som ammet, indikerer at sildenafil og den aktive metabolitten N-desmetylsildenafil utskilles i brystmelk i svært lave nivåer. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om bivirkninger hos spedbarn som ammes, men mengdene som inntas, forventes ikke å gi noen bivirkninger. Foreskrivende leger må nøye vurdere mors kliniske behov for sildenafil opp mot eventuelle bivirkninger hos barnet som ammes.

Fertilitet
Ikke-kliniske data basert på konvensjonelle fertilitetsstudier viste ingen spesiell fare for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Revatio har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Siden svimmelhet og synsforstyrrelser ble rapportert i kliniske studier med sildenafil, må pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Revatio før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8. Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen
I den pivotale placebokontrollerte studien for Revatio ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 207 pasienter randomisert til og behandlet med 20 mg, 40 mg eller 80 mg Revatio tre ganger daglig, og 70 pasienter ble randomisert til placebo. Behandlingsvarigheten var 12 uker. Total seponeringsfrekvens hos pasienter som ble behandlet med doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig, var henholdsvis 2,9 %, 3,0 % og 8,5 %, sammenlignet med 2,9 % med placebo. Av de 277 personene som ble behandlet i den pivotale studien, ble 259 med videre i en langtids forlengelsesstudie. Doser på opptil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger den anbefalte dosen på 20 mg tre ganger daglig) ble administrert, og etter 3 år var det 87 % av de 183 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I en placebokontrollert studie hvor Revatio ble gitt i tillegg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 134 pasienter behandlet med Revatio (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert) og epoprostenol. 131 pasienter ble behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Hos pasienter som ble behandlet med sildenafil/epoprostenol var seponeringsfrekvensen grunnet bivirkninger 5,2 %, sammenliknet med 10,7 % hos pasienter som fikk placebo/epoprostenol. Nye rapporterte bivirkninger som forekom oftere i sildenafil/epoprostenolgruppen var okulær hyperemi, tåkesyn, nesetetthet, nattesvette, ryggsmerte og munntørrhet. De kjente bivirkningene hodepine, rødme, smerte i ekstremitetene og ødem ble sett med høyere frekvens hos pasienter behandlet med sildenafil/epoprostenol, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo/epoprostenol. 242 av personene som fullførte den første studien ble med i en langtids forlengelsesstudie. Det ble gitt doser

på opptil 80 mg tre ganger daglig, og etter 3 år var det 68 % av de 133 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I de to placebokontrollerte studiene var bivirkningene generelt av mild eller moderat alvorlighetsgrad. De mest vanlige rapporterte bivirkninger som oppstod (større enn eller lik 10 %) med Revatio sammenlignet med placebo var hodepine, flushing, dyspepsi, diaré og smerter i ekstremitetene.

I en studie for å vurdere effekten av ulike dosenivåer av sildenafil var sikkerhetsdataene for sildenafil 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og for sildenafil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger anbefalt dose), i samsvar med den etablerte sikkerhetsprofilen til sildenafil i tidligere studier av voksne PAH-pasienter.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som oppstod hos >1 % av pasienter behandlet med Revatio, og som var mer hyppig (>1 % forskjell) for Revatio i den pivotale studien eller ved kombinasjon av data fra begge de placebokontrollerte studiene ved pulmonal arteriell hypertensjon, ved doser på 20, 40 eller 80 mg tre ganger daglig, er i tabell 1 under angitt etter organklasse og frekvensgruppering (svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene sortert etter alvorlighetsgrad, i synkende rekkefølge.

Bivirkninger sett i perioden etter markedsføring er angitt i kursiv.

Tabell 1: Bivirkninger av sildenafil i placebokontrollerte studier av PAH og erfaring etter markedsføring hos voksne

MedDRA organklassesystem (V.14.0)	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	cellulitt, influensa, bronkitt, sinusitt, rhinitt, gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer	
Vanlige	væskeretensjon
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	insomnia, angst
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	migrene, tremor, parestesier, brennende følelse, hypoestesi
Øyesykdommer	
Vanlige	retinablødning, synssvekkelse, tåkesyn, lysømfintlighet, kromatopsi, cyanopsi, øyeirritasjon, okulær hyperemi
Mindre vanlige	redusert skarpsyn, diplopi, unormal følelse i øyet
Ikke kjent	*non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION)* , retinal vaskulær okklusjon, defekter i synsfeltet**
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Ikke kjent	*plutselig hørselstap*
Karsykdommer	
Svært vanlige	flushing
Ikke kjent	*hypotensjon*

MedDRA organklassesystem (V.14.0)	Bivirkning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	neseblødning, hoste, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, dyspepsi
Vanlige	gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, utspilt abdomen, munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopeci, erytem, nattesvette
Ikke kjent	*utslett*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	smerter i ekstremitetene
Vanlige	myalgi, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	blødning fra penis, hemospermi, gynekomasti
Ikke kjent	*priapisme, økt ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	feber

***** Disse uønskede hendelsene/reaksjonene har blitt rapportert hos mannlige pasienter som bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon

Pediatrisk populasjon

I den placebo-kontrollerte studien med Revatio hos pasienter i alderen 1 til 17 år med pulmonal arteriell hypertensjon, ble 174 pasienter behandlet tre ganger daglig med enten lav (10 mg hos pasienter > 20 kg, ingen pasienter ≤ 20 kg fikk den lave dosen), medium (10 mg hos pasienter ≥ 8-20 kg, 20 mg hos pasienter ≥20-45 kg, 40 mg hos pasienter > 45 kg) eller høy dose (20 mg hos pasienter ≥ 8-20 kg, 40 mg hos pasienter ≥ 20-45 kg, 80 mg hos pasienter > 45 kg) regime med Revatio og 60 ble behandlet med placebo.

Bivirkningsprofilen i denne pediatriske studien var generelt konsistent med den hos voksne (se tabell over). De vanligste bivirkningene (frekvens ≥ 1 %) som forekom hos Revatio-pasienter (kombinerte doser) og med frekvens > 1 % hos placebo-pasienter var pyreksi, øvre luftveisinfeksjon (hver 11,5 %), oppkast (10,9 %), økt ereksjon (inkludert spontan ereksjon) (9,0 %), kvalme, bronkitt (hver 4,6 %), faryngitt (4,0 %), rhinorrhea (3,4 %), pneumoni og rhinitt (hver 2,9 %).

Av de 234 pediatriske pasientene som ble behandlet i den placebo-kontrollerte korttidsstudien, gikk 220 pasienter over i langtids forlengelsesstudien. De som fikk aktiv behandling med sildenafil, fortsatte med samme behandlingsregime, mens de som var i placebogruppen i korttidsstudien ble randomisert på nytt til behandling med sildenafil.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i løpet av korttids- og langtidsstudiens varighet, var generelt liknende dem som ble observert i korttidsstudien. Bivirkninger som ble rapportert hos > 10 % av 229 pasienter som ble behandlet med sildenafil (kombinert dosegruppe, inkludert 9 pasienter som ikke fortsatte i langtidsstudien), var øvre luftveisinfeksjon (31 %), hodepine (26 %), oppkast (22 %), bronkitt (20 %), faryngitt (18 %), pyreksi (17 %), diaré (15 %), influensa og neseblødning (hver 12 %). De fleste av disse bivirkningene ble vurdert til å være av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 94 (41 %) av de 229 pasientene som fikk sildenafil. Av de 94 pasientene som rapporterte en alvorlig bivirkning, var 14/55 (25,5 %) i gruppen som fikk lav dose, 35/74 (47,3 %) i gruppen som fikk medium dose og 45/100 (45 %) i gruppen som fikk høy dose. De vanligste, alvorlige bivirkningene (frekvens ≥ 1 %) hos sildenafil pasientene (kombinerte doser) var: pneumoni (7,4 %), hjertesvikt, pulmonal hypertensjon (hver 5,2 %), øvre luftveisinfeksjon (3,1 %), høyre ventrikkelsvikt, gastroenteritt (hver 2,6 %), synkope, bronkitt, bronkopneumoni, pulmonal

arteriell hypertensjon (hver 2,2 %), brystsmerter, karies (hver 1,7 %) og kardiogent sjokk, viral gastroenteritt, urinveisinfeksjon (hver 1,3 %).

Følgende alvorlige bivirkninger ble vurdert til å være behandlingsrelaterte; enterokolitt, kramper, hypersensitivitet, stridor, hypoksi, nevrosensorisk døvhet og ventrikulær arytmi.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9. Overdosering

I endose-studier på frivillige med doser opp til 800 mg var bivirkningene lik de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden økte. Enkeltdoser på 200 mg resulterte i at insidensen av bivirkninger (hodepine, flushing, svimmelhet, dyspepsi, nesetetthet og synsforstyrrelser) økte.

Ved eventuell overdose gis standard støttende behandling ved behov. Dialyse antas ikke å øke clearance ettersom sildenafil i høy grad er plasmaproteinbundet og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme
Sildenafil er en potent og selektiv hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet som er ansvarlig for degradering av cGMP. Foruten at dette enzymet er til stede i corpus cavernosum i penis, er også PDE5 til stede i pulmonale kar. Sildenafil øker derfor nivået av cGMP i glatt muskulatur i pulmonalkar, som igjen fører til relaksasjon. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan dette føre til vasodilatasjon av pulmonalkar og i mindre grad vasodilatasjon i systemisk sirkulasjon.

Farmakodynamiske effekter
In vitro-studier har vist at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mer potent på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 ganger høyere enn for PDE6 som er involvert i fototransduksjonsveien i retina. Selektiviteten er 80 ganger høyere enn for PDE1, og mer enn 700 ganger høyere enn for PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Spesielt har sildenafil mer enn 4 000 ganger høyere selektivitet for PDE5 enn for PDE3, den cAMP-spesifikke fosfodiesterase-isoformen som er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

Sildenafil gir milde og forbigående blodtrykksfall som i de fleste tilfeller ikke gir klinisk effekt. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med systemisk hypertensjon var gjennomsnittsforandringen fra liggende systolisk og diastolisk blodtrykk en senkning på henholdsvis 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon var det observert mindre effekt på blodtrykksreduksjon (en reduksjon i både systolisk og diastolisk trykk på 2 mmHg). Ved den anbefalte dosen på 20 mg tre ganger daglig ble det ikke sett reduksjoner i systolisk og diastolisk blodtrykk.

Enkeltdoser av sildenafil opp til 100 mg hos friske frivillige viste ingen kliniske relevante effekter på EKG. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypotensjon var det ikke rapportert noen klinisk effekt på EKG.

I en studie av de hemodynamiske effektene av en enkeltdose på 100 mg sildenafil gitt peroralt til 14 pasienter med alvorlig koronar arteriell sykdom (CAD) (>70 % stenose i minst en koronararterie), ble gjennomsnittlig systolisk og diastolisk hvilende blodtrykk redusert med henholdsvis 7 % og 6 % sammenliknet med baseline. Gjennomsnittlig pulmonalt systolisk blodtrykk ble redusert med 9 %. Sildenafil viste ingen effekt på "cardiac output", og svekket ikke blodtilførselen gjennom de forsnevrede koronararteriene.

Milde og forbigående endringer i evnen til å skille farger (blått/grønt) ble observert hos noen personer ved Farnsworth-Munsell 100 fargetest en time etter inntak av en 100 mg dose. Ingen effekter ble observert to timer etter dosering. Mekanismen for denne endring i evnen til å skille farger er sannsynligvis relatert til hemming av PDE6, som er involvert i retinas fototransduksjonskaskade. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphet eller kontrastsensitivitet. I en liten placebokontrollert studie med pasienter med dokumentert tidlig aldersrelatert makula-degenerasjon (n=9) ga sildenafil (i en enkeltdose på 100 mg) ingen klinisk relevante endringer i utførte synsprøver (synsskarphet, Amsler-kort, fargediskriminering med trafikklyssimulator, Humphrey perimeter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført på 278 pasienter med primær pulmonal hypertensjon, PAH assosiert med bindevevssykdommer, og PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. Pasientene ble randomisert til en av fire behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre ganger daglig. Av de 278 randomiserte pasientene, mottok 277 pasienter minst én dose studiemedisin. Studiepopulasjonen bestod av 68 (25 %) menn og 209 (75 %) kvinner med en gjennomsnittsalder på 49 år (range: 18-81 år), og med baseline 6-minutters gangtest mellom 100 og 450 meter (gjennomsnitt: 344 meter). 175 pasienter (63 %) var diagnostisert med primær pulmonal hypertensjon, 84 (30 %) var diagnostisert med PAH assosiert med bindevevssykdommer og 18 (7 %) av pasientene var diagnostisert med PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med gjennomsnittlig baseline 6-minutters gangtest på henholdsvis 378 og 326 meter, færre pasienter var klasse I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) ved baseline. Pasienter med venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <45 % eller venstre ventrikkel forkortingsfraksjon <0,2 ble ikke studert.

Sildenafil (eller placebo) ble gitt i tillegg til pasientens behandling som kunne være en kombinasjon av antikoagulantia, digoksin, kalsiumkanalblokkere, diuretika eller oksygen. Bruk av prostacyklin, prostacyklinanaloger og endotelinreseptorantagonister var ikke tillatt som tilleggsbehandling, og heller ikke argininsupplement. Pasienter som tidligere ikke hadde effekt av bosentanbehandling, ble ekskludert fra studien.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i tidsbasert 6-minutters gangdistanse (6MWD) ved uke 12. En statistisk signifikant økning i 6MWD ble observert i alle 3 gruppene som fikk sildenafil sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokorrigert økning i 6MWD var 45 meter (p<0,0001), 46 meter (p<0,0001) og 50 meter (p<0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Det var ingen signifikante forskjeller i effekt mellom sildenafildosene. Hos pasienter med baseline 6MWD på < 325 meter ble det sett en økt effekt med høyere doser (placebokorrigerte forbedringer på 58 meter, 65 meter og 87 meter for doser på henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig).

Da det ble analysert etter WHO funksjonsklasse, ble det observert en signifikant økning i 6MWD i dosegruppen med 20 mg. For klasse II og III ble det observert en placebokorrigert økning på henholdsvis 49 meter (p = 0,0007) og 45 meter (p = 0,0031).

Økning i 6MWD var tydelig etter 4 ukers behandling og denne effekten ble opprettholdt etter uke 8 og 12. Resultatene var generelt sammenfallende hos subgruppene når det gjelder etiologi (primær pulmonal arteriell hypertensjon og pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med bindevevssykdom), WHO funksjonsklasse, kjønn, etnisitet, lokalisering, gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) og pulmonal vaskulær resistens-indeks (PVRI).

Pasienter på alle sildenafildosene oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) og pulmonal vaskulær resistens (PVR) sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokontrollerte behandlingseffekter med mPAP var - 2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p = 0,01) og -5,1 mmHg (p = < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Placebokorrigerte behandlingseffekter med PVR var -178 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0051), -195 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0017) og -320 dyn.sek/cm^5 (p < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Prosentvis reduksjon i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ved uke 12 for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig var proporsjonalt større enn reduksjon i systemisk vaskulær resistens (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Revatios effekt på mortalitet er ukjent.

En større andel av pasientene på hver av sildenafildosene (dvs. 28 %, 36 % og 42 % av personene som fikk henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig) viste en forbedring på minst én WHO funksjonsklasse ved uke 12, sammenlignet med placebo (7 %). Respektive oddsratioer var 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) og 5,75 (p < 0,0001).

Langtids-overlevelsesdata i behandlingsnaiv populasjon
Pasienter innrullert i pivotalstudien var berettiget til å bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 87 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt ble 207 pasienter behandlet med Revatio i pivotalstudien, og deres langtids- overlevelsesstatus ble bestemt for et minimum på 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meier-estimater på 1, 2 og 3 års overlevelse henholdsvis 96 %, 91 % og 82 %. Overlevelse hos pasienter i WHO funksjonsklasse II ved baseline ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 99 %, 91 % og 84 %, og for pasienter i WHO funksjonsklasse III ved baseline, henholdsvis 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt hos voksne pasienter med PAH (ved samtidig bruk med epoprostenol)
En randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført med 267 pasienter med PAH. Disse var stabilisert på intravenøs epoprostenol. PAH-gruppen inkluderte de pasienter som hadde primær pulmonal arteriell hypertensjon (212/267, 79 %) og PAH assosiert med bindevevssykdom (55/267, 21 %). De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %). Færre pasienter var i klasse I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) ved baseline, og for noen få pasienter (5/267, 2 %) var WHO funksjonsklasse ukjent. Pasientene ble randomisert til placebo eller sildenafil (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert), i kombinasjon med intravenøs epoprostenol.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i 6-minutters gangdistanse ved uke 16. Det var en statistisk signifikant fordel av sildenafil, sammenliknet med placebo, i 6-minutters gangdistanse. En gjennomsnittlig placebokorrigert økning i gangdistanse på 26 meter ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) (p=0,0009). For pasienter med en gangdistanse ved baseline på ≥325 meter, var behandlingseffekten 38,4 meter i favør av sildenafil. For pasienter med en gangdistanse ved baseline på <325 meter, var behandlingseffekten 2,3 meter i favør av placebo. For pasienter med primær PAH, var behandlingseffekten 31,1 meter sammenliknet med 7,7 meter for pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom. Sett i lys av det begrensede undersøkelsesmaterialet, kan forskjellen i resultater mellom disse randomiseringssubgruppene skyldes tilfeldigheter.

Pasienter som fikk sildenafil oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) sammenliknet med de som fikk placebo. En gjennomsnittlig placebokorrigert behandlingseffekt på -3,9 mmHg ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: -5,7, -2.1) (p=0,00003). Tid til klinisk forverring var et sekundært endepunkt, definert som tiden fra randomisering til første tilfelle av en klinisk forverrende hendelse (død, lungetransplantasjon, oppstart med bosentan-behandling, eller klinisk forverring som krevde en endring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forsinket tiden til klinisk forverring ved PAH signifikant, sammenlignet med placebo (p=0,0074). 23 pasienter (17,6 %) i placebogruppen opplevde klinisk forverring, sammenlignet med 8 pasienter i sildenafilgruppen (6,0 %).

Langtids overlevelsesdata i bakgrunnsstudien med epoprostenol
Pasienter som ble inkludert i studien hvor epoprostenol var tilleggsbehandling, kunne bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 68 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt 134 pasienter ble behandlet med Revatio i den første studien, og deres langtids overlevelsesratio ble bestemt i minimum 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meyer-estimat for overlevelse ved år 1, 2 og 3 henholdsvis 92 %, 81 % and 74 %.

Effekt og sikkerhet hos voksne pasienter med PAH (ved bruk i kombinasjon med bosentan)
En randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie ble utført med 103 klinisk stabile pasienter med PAH (WHO FC II og III) som hadde fått bosentanbehandling i minst tre måneder. PAH-pasientene inkluderte de med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. Pasienter ble randomisert til placebo eller sildenafil (20 mg tre ganger daglig) i kombinasjon med bosentan (62,5–125 mg to ganger daglig). Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline ved uke 12 i 6MWD. Resultatene indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline ved 6MWD mellom sildenafil (20 mg 3 ganger daglig) og placebo (henholdsvis 13,62 m (95 % KI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95 % KI: -1,78 til 29,95)).

Forskjeller i 6MWD ble observert mellom pasienter med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. For pasienter med primær PAH (67 pasienter) var gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis 26,39 m (95 % KI: 10,70 til 42,08) og 11,84 m (95 % KI: -8,83 til 32,52) for sildenafil- og placebogruppen. For pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom (36 pasienter) var imidlertid gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis -18,32 m (95 % KI: -65,66 til 29.02) og 17,50 m (95 % KI: -9,41 til 44,41) for sildenafil- og placebogruppen.

Totalt sett var bivirkningene generelt like mellom de to behandlingsgruppene (sildenafil pluss bosentan vs. bosentan alene), og konsistente med den kjente sikkerhetsprofilen for sildenafil brukt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Effekter på dødelighet hos voksne med PAH
En studie for å undersøke effekten av ulike dosenivåer av sildenafil på dødelighet hos voksne med PAH ble utført etter observasjon av en høyere risiko for dødelighet hos pediatriske pasienter som tok en høy dose sildenafil tre ganger daglig, basert på kroppsvekt, sammenlignet med de som tok en lavere dose i langtidsforlengelsen av den pediatriske kliniske studien (se nedenfor Pediatrisk populasjon – *Pulmonal arteriell hypertensjon* – Data fra langtids forlengelse).

Studien var en randomisert, dobbeltblindet studie med parallelle grupper med 385 voksne med PAH. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av tre doseringsgrupper (5 mg tre ganger daglig (fire ganger lavere enn anbefalt dose), 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og 80 mg (fire ganger høyere enn anbefalt dose)). Totalt var flertallet av personene PAH-behandlingsnaive (83,4 %). De fleste personene hadde idiopatisk PAH (71,7 %). Den vanligste WHO-funksjonsklassen var klasse III (57,7 % av personene). Alle tre behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til baselinedemografi for stratahistorikk for PAH-behandling og PAH-etiologi, samt kategorier for WHO-funksjonsklasse.

Dødelighetsratene var 26,4 % (n=34) for dosen 5 mg tre ganger daglig, 19,5 % (n=25) for dosen 20 mg tre ganger daglig og 14,8 % (n=19) for dosen 80 mg tre ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Pulmonal arteriell hypertensjon

Totalt 234 personer i alderen 1 til 17 år ble behandlet i en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert, dosebestemmende studie med parallelle grupper. Personene (38 % gutter og 62 % jenter) hadde en kroppsvekt ≥ 8 kg og hadde primær pulmonal hypertensjon (PPH) [33 %], eller PAH sekundært til kongenital hjertesykdom [systemisk-til-pulmonal shunt (høyre-venstre shunt) 37 %, kirurgisk reparasjon 30 %]. I denne studien var 63 av 234 (27 %) av pasientene < 7 år gamle (sildenafil lav dose = 2, medium dose = 17, høy dose = 28, placebo = 16) og 171 av 234 (73 %)

pasienter var 7 år eller eldre (sildenafil lav dose = 40, medium dose = 38, høy dose = 49 og placebo = 44). De fleste personene var i WHO funksjonsklasse I (75/234, 32 %) eller II (120/234, 51 %) ved baseline; færre pasienter var klasse III (35/234, 15 %) eller IV (1/234, 0,4 %). Noen få pasienter (3/234, 1,3 %) hadde ukjent WHO funksjonsklasse.

Pasientene var naive med hensyn til spesifikk PAH-behandling og bruk av prostacyklin, prostacyklin-analoger og endotelinreseptorantagonister var ikke tillatt i studien. Det var heller ikke supplement av arginin, nitrater, alfablokkere og potente hemmere av CYP450 3A4.

Det primære målet med studien var å vurdere effekten av en 16 ukers kontinuerlig behandling med oral sildenafil hos pediatriske personer til å bedre arbeidskapasiteten målt ved kardiopulmonal aktivitetstest (CPET) hos personer som var så langt utviklet at de kunne utføre testen (n = 115). Sekundære endepunkter inkluderte hemodynamisk monitorering, vurdering av symptomer, WHO funksjonsklasse, forandring av bakgrunnsbehandling og målinger av livskvalitet.

Personene ble fordelt på en av tre sildenafil behandlingsgrupper, hvor lave (10 mg), medium (10-40 mg) eller høye (20-80 mg) doseregimer med Revatio ble gitt tre ganger daglig, eller placebo. De faktiske dosene som ble administrert innen en gruppe var avhengig av kroppsvekten (se pkt. 4.8). Andelen personer som fikk støttemedisin ved baseline (antikoagulantia, digoksin, kalsiumkanalblokkere, diuretika og /eller oksygen) var tilsvarende i den kombinerte gruppen som fikk sildenafilbehandling (47,7 %) og gruppen som fikk placebobehandling (41,7 %).

Det primære endepunktet var prosentvis endring i maksimum VO_2, korrigert for placebo, fra baseline til uke 16 vurdert ved hjelp av CPET i de kombinerte dosegruppene (Tabell 2). Totalt 106 av 234 (45 %) personer var evaluerbare for CPET, noe som utgjorde barn ≥ 7 år og de som var utviklingsmessig i stand til å utføre testen. Barn < 7 år (kombinert sildenafildose = 47, placebo = 16) var kun evaluerbare for de sekundære endepunktene. Gjennomsnittsverdier for baseline maksimum oksygenvolum konsumert (VO_2) var sammenlignbare på tvers av gruppene med sildenafilbehandling (17,37 til 18,03 ml/kg/min) og svakt høyere for gruppen med placebobehandling (20,02 ml/kg/min). Resultatene fra hovedanalysen (kombinerte dosegrupper versus placebo) var ikke statistisk signifikante (p = 0,056) (se tabell 2). Den estimerte forskjellen mellom medium sildenafildose og placebo var 11,33 % (95 % KI: 1,72 til 20,94) (se Tabell 2).

Tabell 2: Placebokorrigert forandring i % fra baseline i maksimum VO_2 ved aktiv behandlingsgruppe

Behandlingsgruppe	Estimert forskjell	95 % konfidensintervall
Lav dose (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Medium dose (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Høy dose (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombinerte dosegrupper (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 for placebogruppen
Estimatene er basert på ANCOVA med justeringer for kovariatene baseline maksimum VO_2, etiologi og vektgruppe

Doserelaterte forbedringer ble observert med pulmonal vaskulær resistens indeks (PVRI) og gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP). Gruppene med medium og høy dose sildenafil viste begge en reduksjon i PVRI sammenlignet med placebo på henholdsvis 18 % (95 % KI: 2 % til 32 %) og 27 % (95 % KI: 14 % til 39 %), mens gruppen med lav dose ikke viste signifikant forskjell fra placebo (forskjell på 2 %). Gruppene med medium og høy dose med sildenafil fremviste mPAP forandringer fra baseline sammenlignet med placebo på henholdsvis -3,5 mmHg (95 % KI: -8,9, 1,9) og -7,3 mmHg (95 % KI: -12,4, -2,1), mens gruppen med den lave dosen viste liten forskjell fra placebo (forskjell på 1,6 mmHg). Forbedringer av hjerteindeks ble observert i alle tre gruppene med

sildenafil sammenlignet med placebo på henholdsvis 10 %, 4 % og 15 % for lav, medium og høy dosegruppe.

Signifikante forbedringer i funksjonsklasse ble kun vist hos personer som fikk høy dose med sildenafil sammenlignet med placebo. Odds ratio for gruppene med lav, medium og høy dose med sildenafil sammenlignet med placebo var henholdsvis 0,6 (95 % KI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % KI: 0,75, 6,69) og 4,52 (95 % KI: 1,56, 13,10).

Data fra langtids forlengelse
Av de 234 pediatriske pasientene som ble behandlet i den placebo-kontrollerte korttidsstudien, gikk 220 pasienter over i langtids forlengelsesstudien. De som var i placebogruppen i korttidsstudien, ble randomisert på nytt til behandling med sildenafil; de som veide ≤ 20 kg gikk over i grupper med medium eller høy dose (1:1), mens de som veide > 20 kg gikk over i grupper med lav, medium eller høy dose (1:1:1). Av totalt 229 personer som fikk sildenafil, var det 55, 74 og 100 personer i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose. På tvers av korttids- og langtidsstudien varierte den totale behandlingsvarigheten for enkeltpersoner, fra start av den dobbeltblindede studien, fra 3 til 3129 dager. For sildenafilgruppen var median behandlingsvarighet 1696 dager (ekskludert de 5 personene som fikk placebo i den dobbeltblinde studien og som ikke ble inkludert i langtids forlengelsesstudien).

Kaplan-Meier-estimat av overlevelse ved 3 år hos pasienter med vekt > 20 kg ved baseline var 94 %, 93 % og 85 % for pasienter i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose. For pasienter med vekt ≤ 20 kg ved baseline, var estimert overlevelse 94 % og 93 % for pasienter i gruppene med henholdsvis medium og høy dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

I løpet av studien ble det rapportert om totalt 42 dødsfall, enten under behandling eller rapportert som en del av oppfølging av overlevelse. 37 dødsfall inntraff før Data Monitoring Committee (DMC) bestemte at pasientene skulle nedtitreres til en lavere dose, basert på en observert ubalanse i mortalitet med økende doser av sildenafil. Blant disse 37 dødsfallene, var antallet (%) dødsfall 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) og 22/100 (22 %) i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose sildenafil. Siden ble det rapportert om ytterligere 5 dødsfall. Dødsårsakene var relatert til pulmonal arteriell hypertensjon (PAH). Høyere doser enn anbefalte doser skal ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Maksimum VO_2 ble vurdert ett år etter starten av den placebokontrollerte studien. Av de pasientene som ble behandlet med sildenafil og som var utviklingsmessig i stand til å utføre CPET, hadde 59/114 personer (52 %) ikke vist noen nedgang i maksimum VO_2 fra oppstart med sildenafil. Tilsvarende hadde 191 av 229 personer (83 %) som fikk sildenafil, enten beholdt eller forbedret sin WHO funksjonsklasse ved ett års vurdering.

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

En randomisert, dobbeltblindet, toarmet, placebokontrollert parallellgruppestudie ble utført på 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirasjonssvikt (HRF) og risiko for PPHN med oksygeneringsindeks (OI) >15 og <60. Det primære målet var å evaluere effekt og sikkerhet av i.v. sildenafil i kombinasjon med inhalert nitrogenoksid (iNO), sammenlignet med iNO alene.

De koprimære endepunktene var forekomst av behandlingssvikt, definert som behov for ytterligere behandling rettet mot PPHN, behov for ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) eller dødfall under studien, og varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel for pasienter uten behandlingssvikt. Forskjellen i forekomst av behandlingssvikt var ikke statistisk signifikant mellom de to behandlingsgruppene (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i iNO + i.v. sildenafil-gruppen og iNO + placebo-gruppen). For pasienter uten behandlingssvikt var gjennomsnittlig varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel den samme, ca. 4,1 dager, for de to behandlingsgruppene.

Behandlingsrelaterte bivirkninger og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) personer i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og hos 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) personer i iNO + placebo-gruppen. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene var hypotensjon (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi og legemiddelabstinenssyndrom (4 [13,8 %] personer hver) og bradykardi (3 [10,3 %] personer) i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og pneumothorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ødem, hyperbilirubinemi, økt C-reaktivt protein og hypotensjon (3 [10,0 %] personer hver) i iNO + placebo-behandlingsgruppen (se pkt. 4.2).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Sildenafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon oppnås mellom 30 og 120 minutter (median 60 minutter) etter peroral fastende dosering. Den gjennomsnittlig absolutte biotilgjengelighet er 41 % (25-63 %). Etter oral dosering av sildenafil tre ganger daglig øker AUC og C_{max} proporsjonalt med dose over den anbefalte doseskala 20-40 mg. Etter oral dosering av 80 mg sildenafil tre ganger daglig, er mer enn doseproporsjonal økning av plasmanivåer til sildenafil observert. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon var oral biotilgjengelighet av sildenafil etter 80 mg tre ganger daglig gjennomsnittlig 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) høyere sammenlignet med lavere doser.

Når sildenafil ble tatt sammen med mat, ble absorpsjonshastigheten redusert med gjennomsnittlig forsinkelse i T_{max} på 60 min og gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 29 %, men omfang av absorpsjon var ikke signifikant påvirket (AUC minsket med 11 %).

Distribusjon
Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (Vss) for sildenafil er 105 l, noe som indikerer distribusjon til vev. Etter orale doser på 20 mg tre ganger daglig blir den maksimale totale plasmakonsentrasjon av sildenafil ved steady state i gjennomsnitt ca 113 nanogram/ml. Sildenafil og dets viktigste sirkulerende N-desmetylmetabolitt, er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total legemiddelkonsentrasjon.

Biotransformasjon
Sildenafil elimineres hovedsakelig av de hepatiske mikrosomale isoenzymer CYP3A4 (hovedvei) og CYP2C9 (mindre viktig vei). Den viktigste sirkulerende metabolitt kommer fra N-demetylering av sildenafil. Denne metabolitt har en selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som er lik den for sildenafil, og en *in vitro* aktivitet overfor PDE5 på ca. 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metabolitten metaboliseres videre, med en terminal halveringstid på ca. 4 timer. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon er plasmakonsentrasjoner av N-desmetyl metabolitten ca. 72 % av sildenafil etter 20 mg tre ganger daglig dose (oversatt til 36 % bidrag til den farmakologiske effekten av sildenafil). Den påfølgende virkning på effekt er ukjent.

Eliminasjon
Total clearance av sildenafil er 41 l/time hvilket medfører en terminal halveringstid på 3-5 timer. Etter enten oral eller intravenøs administrering utskilles sildenafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 80 % av administrert peroral dose) og i mindre utstrekning i urinen (ca. 13 % av administrert peroral dose).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre
Friske frivillige eldre (65 år eller eldre) hadde redusert clearance av sildenafil, hvilket resulterte i ca. 90 % høyere plasmakonsentrasjoner av sildenafil og den aktive N-desmetylmetabolitten sammenlignet med konsentrasjonene hos yngre friske frivillige (18-45 år). Tilsvarende økning i plasmakonsentra-sjonen av fritt sildenafil var ca. 40 % p.g.a. aldersbetingede forskjeller i plasmaproteinbinding.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos frivillige med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance = 30-80 ml/min) var farmakokinetikken for sildenafil ved en enkel peroral dose på 50 mg ikke endret. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), var clearance av sildenafil redusert, hvilket medførte gjennomsnittlige økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100 % og 88 % sammenlignet med frivillige i samme aldersgrupper uten nedsatt nyrefunksjon. Dessuten økte AUC og C_{max} signifikant med henholdsvis 200 % og 79 % for N-desmetyl-metabollitten hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Hos frivillige med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B), var sildenafils clearance redusert, hvilket medførte økning i AUC (85 %) og C_{max} (47 %) sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt leverfunksjon. I tillegg økte AUC og C_{max} verdiene av N-desmetyl metabolitten med henholdsvis 154 % og 87 %, hos pasienter med cirrhose sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Sildenafils farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsfarmakokinetikk
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, er gjennomsnittlig steady state konsentrasjoner 20-50 % høyere enn det undersøkte dosespekteret på 20-80 mg tre ganger daglig sammenlignet med friske frivillige. Det var en dobling av C_{min} sammenlignet med friske frivillige. Begge funn viser en lavere clearance og/eller en høyere oral biotilgjengelighet for sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Analyser av den farmakokinetiske profilen til sildenafil hos pasienter som var involvert i de pediatriske kliniske utprøvingene, har vist at kroppsvekt er en god prediktor for legemiddeleksponering hos barn. Halveringstiden for plasmakonsentrasjonen av sildenafil ble estimert til å variere fra 4,2 til 4,4 timer med en variasjon i kroppsvekt på 10 til 70 kg, og det ble ikke vist forskjeller som kunne være klinisk relevante. C_{maks} etter en enkelt dose med 20 mg sildenafil administrert oralt ble estimert til 49, 104 og 165 nanogram/ml for pasienter på henholdsvis 70, 20 og 10 kg. C_{maks} etter en enkelt dose med 10 mg sildenafil administrert oralt ble estimert til 24, 53 og 85 nanogram/ml for pasienter på henholdsvis 70, 20 og 10 kg. T_{maks} ble estimert ved ca. 1 time og var nærmest uavhengig av kroppsvekt.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotteunger som pre- og postnatalt ble behandlet med 60 mg/kg sildenafil, var antallet i kullet lavt. Det ble sett redusert vekt hos rotteungene på dag 1 og lavere overlevelse etter 4 dager ved eksponering av ca. 50 ganger den forventede dose brukt til mennesker med 20 mg 3 ganger daglig. Effekter i ikke-kliniske studier ble observert ved eksponering med mer enn maksimal dose brukt til mennesker og indikerer liten relevans i klinisk bruk.

Det ble ikke sett bivirkninger, med mulig klinisk relevans, hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer som ikke også er observert i kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Mikrokrystallinsk cellulose

Kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Laktosemonohydrat
Glyseroltriacetat

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

5 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 ºC. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5. Emballasje (type og innhold)

PVC/Aluminium blister med 90 tabletter.
Pakningsstørrelse: 90 tabletter i en kartong.
90 x 1 tabletter i perforert PVC/Aluminium endose blister.

PVC/Aluminium blister med 300 tabletter.
Pakningsstørrelse: 300 tabletter i en kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 23. september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 0,8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder 0,8 mg sildenafil (som sitrat). Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 12,5 ml oppløsning (10 mg sildenafil som sitrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Revatio injeksjonsvæske brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne pasienter (≥ 18 år) som behandles med Revatio tabletter, dersom pasienten midlertidig ikke kan ta legemidlet oralt. Pasienten må for øvrig være klinisk og hemodynamisk stabil.

Revatio (oral) er indisert for behandling av voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten. Effekt er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon assosiert med bindevevssykdommer.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun initieres og kontrolleres av lege som har erfaring i behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. I tilfeller ved klinisk forverring til tross for behandling med Revatio, skal alternative behandlinger vurderes.

Revatio injeksjonsvæske kan gis til pasienter som allerede har fått forskrevet Revatio tabletter, som erstatning for oral behandling under forhold der de midlertidig ikke kan ta legemidlet oralt.

Sikkerhet og effekt ved doser høyere enn 12,5 ml (10 mg) tre ganger daglig er ikke kjent.

Dosering

Voksne
Anbefalt dose er 10 mg (tilsvarende 12,5 ml) tre ganger daglig, gitt som en intravenøs bolusinjeksjon (se pkt. 6.6).

En 10 mg dose av Revatio injeksjonsvæske antas å gi en eksponering av sildenafil og dets N-desmetyl-metabolitt og med farmakologiske effekter tilsvarende en 20 mg oral dose.

Pasienter som bruker andre legemidler
Generelt bør enhver dosejustering kun gjøres etter en nøye nytte-risikovurdering. En dosereduksjon til 10 mg to ganger daglig bør vurderes når sildenafil administreres samtidig til pasienter som allerede får CYP3A4-hemmere som erytromycin eller sakinavir. En dosereduksjon til 10 mg én gang daglig anbefales ved samtidig bruk av mer potente CYP3A4-hemmere, som klaritromycin, telitromycin og nefazodon. For bruk av sildenafil sammen med de mest potente CYP3A4-hemmerne, se pkt. 4.3. Det

kan være nødvendig med dosejusteringer av sildenafil ved samtidig administrering av CYP3A4-indusere (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥65 år)
Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til eldre pasienter. Klinisk effekt som måles ved 6-minutters gangdistanse kan være mindre hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Initiale dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). En nedjustering av dosen til 10 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Nedsatt leverfunksjon
Initial dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). En nedjustering av dosen til 10 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Revatio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon
Det er ikke anbefalt å bruke Revatio injeksjonsvæske til barn under 18 år da det ikke finnes tilstrekkelige data på sikkerhet og effekt. Sildenafil skal ikke brukes utenfor godkjente indikasjoner hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon, da risikoen er større enn nytteverdien (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling
Begrensede data tyder på at brå seponering av oral behandling med Revatio ikke er forbundet med"rebound" effekt av pulmonal arteriell hypertensjon. For å unngå en mulig uventet klinisk forverring ved seponering, bør en gradvis dosereduksjon vurderes. Økt kontroll er anbefalt i løpet av seponeringsperioden.

Administrasjonsmåte
Revatio injeksjonsvæske settes intravenøst som en bolusinjeksjon.
Se pkt. 6.6 for instruksjoner.

4.3. Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med nitrogenoksid-donorer (som amylnitritt), eller noen form for nitrat, på grunn av den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med guanylatsyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med de mest potente CYP3A4-hemmerne (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Pasienter som har mistet synet på et øye pga. non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer (se pkt. 4.4).

Sikkerhet av sildenafil er ikke undersøkt hos følgende subgrupper av pasienter, og dets bruk er derfor kontraindisert:
Alvorlig nedsatt leverfunksjon,
Nylig gjennomgått slag eller hjerteinfarkt,
Alvorlig hypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) ved behandlingsstart.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ikke kliniske data for intravenøs administrering av sildenafil til pasienter som er klinisk eller hemodynamisk ustabile. Bruk hos slike pasienter er derfor ikke anbefalt.

Effekten av Revatio er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon (funksjonsklasse IV). Hvis den kliniske situasjonen forverres, skal behandling som er anbefalt ved alvorlig stadium av sykdommen (for eksempel epoprostenol) vurderes (se pkt. 4.2).

Nytte/risiko-balansen for sildenafil er ikke fastslått hos pasienter som er vurdert til å være i WHO funksjonsklasse I pulmonal arteriell hypertensjon.

Studier med sildenafil er utført på former av pulmonal hypertensjon relatert til primær (idiopatisk) bindevevssykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kongenital hjertesykdom (se pkt. 5.1). Bruk av sildenafil ved andre former av pulmonal arteriell hypertensjon anbefales ikke.

Retinitis pigmentosa
Sikkerheten av sildenafil har ikke vært undersøkt hos pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom som *retinitis pigmentosa* (et mindretall av disse pasientene har genetisk betinget forstyrrelse av netthinnens fosfodiesterase), og bruk hos disse pasientene anbefales ikke.

Vasodilaterende virkning
Ved forskrivning av Revatio bør legen vurdere nøye om pasienter med visse underliggende tilstander kan få bivirkninger av sildenafils milde til moderate vasodilaterende effekt, for eksempel pasienter med hypotensjon, dehydrerte pasienter, pasienter med alvorlig obstruksjon av utløp i venstre ventrikkel eller pasienter med autonom dysfunksjon (se pkt. 4.4.).

Kardiovaskulære risikofaktorer
I perioden etter markedsføring er følgende hendelser rapportert i tidsmessig assosiasjon med bruk av sildenafil til menn med erektil dysfunksjon: Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, ustabil angina, plutselig hjertedød, ventrikulære arytmier, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskemisk attakk, hypertensjon og hypotensjon. Flesteparten av disse pasientene, men ikke alle, hadde underliggende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange av hendelsene inntraff under eller kort tid etter samleie, og noen få hendelser ble rapportert å ha oppstått rett etter bruk av sildenafil uten seksuell aktivitet. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse hendelsene er relatert til disse faktorene direkte eller til andre faktorer.

Priapisme
Sildenafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformitet av penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller til pasienter med tilstander som kan predisponere for priapisme (som sigdcelleanemi, multippelt myelom eller leukemi).

Langvarige ereksjoner og priapisme har blitt rapportert med sildenafil etter markedsføring. Dersom en ereksjon vedvarer lenger enn 4 timer, bør pasienten oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det føre til skade i penisvev og permanent tap av potens (se pkt. 4.8).

Vasookklusive kriser hos pasienter med sigdcelleanemi
Sildenafil skal ikke brukes hos pasienter som har pulmonal hypertensjon sekundært til sigdcelleanemi. I en klinisk studie ble det sett hyppigere forekomst av vasookklusive kriser som krevde sykehusinnleggelse hos pasienter som fikk Revatio enn hos pasienter som fikk placebo; studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt.

Hendelser som påvirker synet
Tilfeller av synsforstyrrelser har blitt rapportert spontant i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere. Tilfeller av non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati, en sjelden tilstand, har blitt rapportert spontant og i en observasjonsstudie i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere (se pkt. 4.8). Dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå, bør behandlingen stoppes umiddelbart og alternativ behandling bør vurderes (se pkt. 4.3).

Alfablokkere
Forsiktighet må utvises når sildenafil administreres til pasienter som tar en alfablokker, da samtidig administrering kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.5). For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon, bør pasienter først være hemodynamisk stabile på alfablokkerbehandling før start av sildenafilbehandling. Leger bør gi råd til pasientene om hva de skal gjøre ved symptomer på postural hypotensjon.

Blødningsforstyrrelser
Studier med humane blodplater indikerer at sildenafil potenserer den antiaggregerende effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Ingen opplysninger foreligger om sikkerhet ved administrering av sildenafil til pasienter med blødningssykdommer eller aktivt magesår. Sildenafil bør derfor gis til slike pasienter kun etter nøye nytte/risiko-vurdering.

Vitamin K-antagonister
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan det foreligge en mulig økt blødningsrisiko når man starter behandling med sildenafil hos pasienter som allerede bruker en Vitamin K-antagonist, spesielt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til bindevevssykdommer.

Veneokklusive sykdommer
Ingen data er tilgjengelige for sildenafil gitt til pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med pulmonale veneokklusive sykdommer. Tilfeller med livstruende lungeødem er blitt rapportert ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostacyklin) ved bruk hos disse pasientene. Ved symptomer på lungeødem som følge av samtidig administrering av sildenafil til pasienter med pulmonal hypertensjon, bør muligheten for assosiert pulmonal veneokklusiv sykdom tas i betraktning.

Bruk av sildenafil med bosentan
Effekten av sildenafil hos pasienter som allerede bruker bosentan, er ikke endelig vist (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig bruk med andre PDE5-hemmere
Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av sildenafil og andre PDE5-hemmere, inkludert Viagra, er ikke undersøkt hos PAH pasienter. Bruk av slike kombinasjoner anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Der ikke annet er spesifisert, er interaksjonsstudier utført med friske, voksne menn som har fått sildenafil oralt. Resultatene er relevante for andre pasientpopulasjoner og administrasjonsformer.

Effekter av andre legemidler på intravenøs sildenafil
Basert på en farmakokinetisk modell er det antatt at legemiddelinteraksjoner med CYP3A4-hemmere vil være mindre enn hva som er observert ved oral administrering av sildenafil. Interaksjonene er forventet å være mindre omfattende ved intravenøs administrering av sildenafil, da interaksjoner ved oral sildenafil til en viss grad skyldes oral førstepassasjemetabolisme.

Effekter av andre legemidler på oral sildenafil

In vitro-studier
Metabolismen av sildenafil medieres hovedsaklig via cytokrom P450-(CYP) isoformene 3A4 (hovedvei) og 2C9 (mindre betydningsfull vei). Hemmere av disse isoenzymer kan derfor redusere

clearance av sildenafil, og indusere av disse isoenzymene kan øke clearance av sildenafil. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo-studier
Samtidig administrering av peroral sildenafil og intravenøs epoprostenol har blitt undersøkt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved administrering samtidig med annen behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke blitt undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet må derfor utvises ved administrering samtidig med disse legemidlene.

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved administrering samtidig med andre PDE5-hemmere er ikke blitt undersøkt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.4).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier av pulmonal arteriell hypertensjon tyder på en reduksjon av clearance for sildenafil og/eller en økning av oral biotilgjengelighet ved samtidig administrering med CYP3A4-substrater og kombinasjonen av CYP3A4-substrater og betablokkere. Disse var de eneste faktorene som statistisk signifikant påvirket farmakokinetikken til oral sildenafil hos pasienter med pulmonal ateriell hypertensjon. Eksponering av sildenafil til pasienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater pluss betablokkere var henholdsvis 43 % og 66 % høyere, sammenlignet med pasienter som ikke fikk disse legemiddelklassene. Eksponering av sildenafil var 5 ganger høyere ved en oral dose på 80 mg tre ganger daglig sammenlignet med eksponering ved orale doser på 20 mg tre ganger daglig. Dette konsentrasjonsområdet dekker økningen av sildenafil-eksponeringen observert i spesifikke designede legemiddelinteraksjonsstudier med CYP3A4-hemmere (unntatt med de mestpotente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

CYP3A4-indusere ser ut til å ha en vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til oral sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Dette ble bekreftet i en in-vivo interaksjonsstudie med CYP3A4-induseren bosentan. Samtidig administrering av bosentan (en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19) 125 mg to ganger daglig med oral sildenafil 80 mg tre ganger daglig (ved steady state) i 6 dager hos friske frivillige resulterte i en 63 % senkning av sildenafil AUC. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av sildenafildata fra voksne PAH-pasienter i kliniske studier, inkludert en 12-ukers studie for å vurdere effekten og sikkerheten av oral sildenafil 20 mg tre ganger daglig som tillegg til en stabil bosentandose (62,5 – 125 mg to ganger daglig), indikerte en reduksjon i sildenafileksponering ved samtidig administrering av bosentan, tilsvarende det som ble observert hos friske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten av sildenafil bør kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig bruker potente CYP3A4-indusere som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesurt og rifampicin.

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren ritonavir, som er en meget sterk hemmer av P450, ved steady state (500 mg to ganger daglig), og oral sildenafil (100 mg enkeltdose), ga en 300 % økning (firedobling) i sildenafils C_{max} og 1000 % økning (ellevedobling) i sildenafil plasma AUC. Etter 24 timer var plasmanivået av sildenafil fremdeles ca. 200 nanogram/ml sammenlignet med ca 5 nanogram/ml når sildenafil var gitt alene. Dette er i samsvar med ritonavirs markerte effekter på et bredt utvalg av P450-substrater. Basert på disse farmakokinetiske resultatene er samtidig administrering av sildenafil og ritonavir kontraindisert hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren sakinavir, en CYP3A4-hemmer, ved steady state (1200 mg tre ganger daglig) og oral sildenafil (100 mg enkeltdose) resulterte i 140 % økning i sildenafil C_{max} og 210 % økning i sildenafil AUC. Sildenafil hadde ingen effekt på sakinavirs farmakokinetikk. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2.

Når en enkeltdose med 100 mg oral sildenafil ble gitt sammen med erytromycin, som er en moderat CYP3A4-hemmer, ved steady state (500 mg to ganger daglig i 5 dager), økte den systemiske

eksponering (AUC) av sildenafil med 182 %. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2. Hos friske frivillige menn var det ingen holdepunkter for effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC, C_{max}, t_{max}, eliminasjonshastighetskonstant, eller påfølgende halveringstid av oral sildenafil eller dets sirkulerende hovedmetabolitt. Dosejustering er ikke nødvendig. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hemmer og en ikke-spesifikk CYP3A4-hemmer, forårsaket en 56 % økning av plasma-konsentrasjonen av sildenafil når det ble gitt sammen med oral sildenafil (50 mg) til friske frivillige. Dosejustering er ikke nødvendig.

De mest potente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol og itrakonazol er forventet å ha liknende effekter som ritonavir (se pkt. 4.3). CYP3A4-hemmere som klaritromycin, telitromycin og nefazodon er forventet å ha en effekt som ligger mellom den for ritonavir og CYP3A4-hemmere som sakinavir eller erytromycin, med en antatt syvdoblet økning i eksponering. Dosejustering er derfor anbefalt ved bruk av CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon som fikk oral sildenafil tyder på at samtidig administrering av betablokkere i kombinasjon med CYP3A4-substrater kan resultere i en ytterligere økning av sildenafil eksponering sammenlignet med administrering av CYP3A4-substrater alene.

Grapefruktjuice er en svak hemmer av CYP3A4-metabolisme i tarmveggen, og kan gi moderat økning av plasmakonsentrasjonen av oral sildenafil. Dosejustering er ikke nødvendig, men samtidig bruk av sildenafil og grapefruktjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser av antacida (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid) påvirket ikke oral biotilgjengelighet av sildenafil.

Samtidig administrering av orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 mikrogram og levonorgestrel 150 mikrogram) påvirket ikke farmakokinetikken til oral sildenafil.

Nikorandil er en blanding av kaliumkanalaktivator og nitrat. På grunn av nitratkomponenten har nikorandil potensiale til å gi alvorlige interaksjoner med sildenafil (se pkt. 4.3).

Effekter av oral sildenafil på andre legemidler

In vitro-studier
Sildenafil er en svak hemmer av cytokrom P450-isoformene 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (IC_{50}>150µM).

Det finnes ingen data på interaksjon mellom sildenafil og ikke-spesifikke fosfodiesterasehemmere som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo-studier
Ingen signifikante interaksjoner ble vist da oral sildenafil (50 mg) ble administrert sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg). Begge disse metaboliseres av CYP2C9.

Oral sildenafil hadde ingen signifikant effekt på atorvastatin-eksponering (11 % AUC økning). Dette tyder på at sildenafil ikke har noen klinisk relevant effekt på CYP3A4.

Ingen interaksjoner ble observert mellom sildenafil (100 mg oral enkeltdose) og acenokumarol.

Oral sildenafil (50 mg) forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre (150 mg).

Oral sildenafil (50 mg) forsterket ikke den hypotensive effekten av alkohol hos friske frivillige med gjennomsnittlige maksimale alkoholnivåer i blod på 80 mg/dl.

I en studie av friske frivillige med oral sildenafil (80 mg tre ganger daglig) ble det ved steady state sett en økning av bosentan AUC på 50 % (125 mg to ganger daglig). En farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra en studie med voksne PAH-pasienter som fikk behandling med bosentan (62,5–125 mg to ganger daglig), indikerte en økning (20 % (95 % KI: 9,8 – 30,8) av bosentan AUC med samtidig administrering av steady-state sildenafil (20 mg tre ganger daglig) av en mindre størrelsesorden enn sett hos friske frivillige ved samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

I en spesifikk interaksjonsstudie hvor oral sildenafil (100 mg) ble gitt samtidig med amlodipin til hypertensive pasienter, var det en ytterligere reduksjon av liggende systolisk blodtrykk på 8 mmHg. Tilsvarende ytterligere reduksjon av liggende diastolisk blodtrykk var 7 mmHg. Disse ekstra senkningene i blodtrykket var i samme størrelsesorden som de som ble sett når sildenafil ble gitt alene til friske frivillige.

I tre spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier ble alfablokkeren doksazosin (4 mg og 8 mg) og oral sildenafil (25 mg, 50 mg, eller 100 mg) gitt samtidig til pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabilisert med doksazosinbehandling. I disse studiepopulasjonene ble det observert gjennomsnittlig tilleggsreduksjoner ved hvilende systolisk og diastolisk blodtrykk på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, og 8/4 mmHg. Gjennomsnittlig tilleggsreduksjon av blodtrykk målt stående var på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doksazosin ble gitt samtidig til pasienter stabilisert på doksazosinbehandling, var det sjeldne rapporter om pasienter som opplevde symptomatisk postural hypotensjon. Disse rapportene inkluderte svimmelhet og ørhet, men ikke synkope. Samtidig administrering av sildenafil til pasienter som får behandling med alfablokkere kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg oral enkeltdose) har ingen effekt på steady state farmakokinetikken til HIV-proteasehemmeren sakinavir, som er et CYP3A4-substrat/hemmer.

I overensstemmelse med sildenafils kjente effekt på nitrogenoksid/cGMP-veien (se pkt. 5.1), forsterket sildenafil den hypotensive effekt av nitrater, og samtidig behandling med nitrogenoksid-donorer eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Riociguat: Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

Oral sildenafil har ingen klinisk signifikant innvirkning på plasmanivåene til orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 µg og levonorgestrel 150 µg).

Tillegg av en enkeltdose sildenafil til sakubitril/valsartan ved steady state hos pasienter med hypertensjon ble assosiert med en signifikant større blodtrykksreduksjon sammenlignet med kun sakubitril/valsartan. Derfor bør det utvises forsiktighet ved oppstart av sildenafil hos pasienter som behandles med sakubitril/valsartan.

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og prevensjon hos menn og kvinner
På grunn av manglende data på effekter av Revatio hos gravide kvinner, anbefales ikke Revatio til kvinner i fertil alder med mindre de benytter sikker prevensjon.

Graviditet
Det foreligger ikke data på bruk av sildenafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp og embryonal-/ fosterutvikling. Dyrestudier har vist toksisitet når det gjelder postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

På grunn av manglende data skal Revatio ikke brukes av gravide dersom det ikke er strengt nødvendig.

Amming
Det finnes ingen adekvate eller godt kontrollerte studier om kvinner som ammer. Data fra én kvinne som ammet, indikerer at sildenafil og den aktive metabolitten N-desmetylsildenafil utskilles i brystmelk i svært lave nivåer. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om bivirkninger hos spedbarn som ammes, men mengdene som inntas, forventes ikke å gi noen bivirkninger. Foreskrivende leger må nøye vurdere mors kliniske behov for sildenafil opp mot eventuelle bivirkninger hos barnet som ammes.

Fertilitet
Ikke-kliniske data basert på konvensjonelle fertilitetsstudier viste ingen spesiell fare for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Revatio har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Siden svimmelhet og synsforstyrrelser ble rapportert i kliniske studier med sildenafil, må pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Revatio før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8. Bivirkninger

Bivirkninger sett ved intravenøs bruk av Revatio tilsvarer de som ble sett ved oral bruk av Revatio. Det er begrensede data for intravenøs bruk av Revatio. Ut fra farmakokinetiske modeller er det anslått at en 20 mg oral dose og en 10 mg intravenøs dose vil gi likeverdige plasmakonsentrasjoner. Sikkerhetsinformasjonen ved intravenøs Revatio er derfor basert på den for oral Revatio.

Intravenøs administrering
En 10 mg intravenøs dose av Revatio antas å gi en total eksponering av fritt sildenafil og dets N-desmetyl-metabolitt og med farmakologiske effekter som tilsvarer det som er sett ved en 20 mg oral dose.

Studie A1481262 var en åpen enkeltdosestudie utført ved ett senter. Studien så på sikkerhet, toleranse og farmakokinetikk ved en enkel intravenøs dose av sildenafil (10 mg) gitt som en bolusinjeksjon til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), som allerede ble behandlet og var stabile på oral Revatio 20 mg tre ganger daglig.

Totalt 10 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon ble opptatt i studien og fullførte den. Gjennomsnittlige posturale endringer i systolisk og diastolisk blodtrykk over tid var små (< 10 mmHg) og nærmet seg baseline etter to timer. Disse endringene medførte ingen symptomer på hypotensjon. Gjennomsnittsendring i hjertefrekvensen var ikke klinisk signifikant. To pasienter fikk til sammen 3 bivirkninger (rødme, flatulens og hetetokter). Det oppsto en alvorlig bivirkning hos en pasient med alvorlig iskemisk kardiomyopati som fikk ventrikkelflimmer og døde 6 dager etter studien. Dette ble ikke ansett å være relatert til studiemedisinen.

Oral administrering
I den pivotale placebokontrollerte studien for Revatio ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 207 pasienter randomisert til og behandlet med 20 mg, 40 mg eller 80 mg oral Revatio tre ganger daglig, og 70 pasienter ble randomisert til placebo. Behandlingsvarigheten var 12 uker. Total seponeringsfrekvens hos pasienter som ble behandlet med doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil

tre ganger daglig, var henholdsvis 2,9 %, 3,0 % og 8,5 %, sammenlignet med 2,9 % med placebo. Av de 277 personene som ble behandlet i den pivotale studien ble 259 med videre i en langtids forlengelsesstudie. Doser på opptil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger den anbefalte dosen på 20 mg tre ganger daglig) ble administrert, og etter 3 år var det 87 % av de 183 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I en placebokontrollert studie hvor Revatio ble gitt i tillegg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 134 pasienter behandlet med oral Revatio (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert) og epoprostenol. 131 pasienter ble behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Hos pasienter som ble behandlet med sildenafil/epoprostenol var seponeringsfrekvensen grunnet bivirkninger 5,2 %, sammenliknet med 10,7 % hos pasienter som fikk placebo/epoprostenol. Nye rapporterte bivirkninger som forekom oftere i sildenafil/epoprostenolgruppen var okulær hyperemi, tåkesyn, nesetetthet, nattesvette, ryggsmerte og munntørrhet. De kjente bivirkningene hodepine, rødme, smerte i ekstremitetene og ødem ble sett med høyere frekvens hos pasienter behandlet med sildenafil/epoprostenol, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo/epoprostenol. 242 av personene som fullførte den første studien ble med i en langtids forlengelsesstudie. Det ble gitt doser på opptil 80 mg tre ganger daglig, og etter 3 år var det 68 % av de 133 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I de to placebokontrollerte studiene med oral Revatio var bivirkningene generelt av mild eller moderat alvorlighetsgrad. De mest vanlige rapporterte bivirkninger som oppstod (større enn eller lik 10 %) med Revatio sammenlignet med placebo var hodepine, flushing, dyspepsi, diaré og smerter i ekstremitetene.

I en studie for å vurdere effekten av ulike dosenivåer av sildenafil var sikkerhetsdataene for sildenafil 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og for sildenafil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger anbefalt dose), i samsvar med den etablerte sikkerhetsprofilen til sildenafil i tidligere studier av voksne PAH-pasienter.

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som oppstod hos >1 % av pasienter behandlet med Revatio, og som var mer hyppig (>1 % forskjell) for Revatio i den pivotale studien eller ved kombinasjon av data fra begge de placebokontrollerte studiene ved pulmonal arteriell hypertensjon, ved orale doser på 20, 40 eller 80 mg tre ganger daglig, er i tabell 1 under angitt etter organklasse og frekvensgruppering (svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene sortert etter alvorlighetsgrad, i synkende rekkefølge.

Bivirkninger sett i perioden etter markedsføring er angitt i kursiv.

Tabell 1: Bivirkninger av sildenafil i placebokontrollerte studier av PAH og erfaring etter markedsføring hos voksne

MedDRA organklassesystem (V.14.0)	**Bivirkning**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	cellulitt, influensa, bronkitt, sinusitt, rhinitt, gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer	
Vanlige	væskeretensjon
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	insomnia, angst
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine

MedDRA organklassesystem (V.14.0)	Bivirkning
Vanlige	migrene, tremor, parestesier, brennende følelse, hypoestesi
Øyesykdommer	
Vanlige	retinablødning, synssvekkelse, tåkesyn, lysømfintlighet, kromatopsi, cyanopsi, øyeirritasjon, okulær hyperemi
Mindre vanlige	redusert skarpsyn, diplopi, unormal følelse i øyet
Ikke kjent	*non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION)*, retinal vaskulær okklusjon*, defekter i synsfeltet**
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Ikke kjent	*plutselig hørselstap*
Karsykdommer	
Svært vanlige	flushing
Ikke kjent	*hypotensjon*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	neseblødning, hoste, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, dyspepsi
Vanlige	gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemoroider, utspilt abdomen, munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopeci, erytem, nattesvette
Ikke kjent	*utslett*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	smerter i ekstremitetene
Vanlige	myalgi, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	blødning fra penis, hemospermi, gynekomasti
Ikke kjent	*priapisme, økt ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner påadministrasjonsstedet	
Vanlige	feber

* Disse uønskede hendelsene/reaksjonene har blitt rapportert hos mannlige pasienter som bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9. Overdosering

I endose-studier på frivillige med orale doser opp til 800 mg var bivirkningene lik de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden økte. Orale enkeltdoser på 200 mg resulterte i at insidensen av bivirkninger (hodepine, flushing, svimmelhet, dyspepsi, nesetetthet og synsforstyrrelser) økte.

Ved eventuell overdose gis standard støttende behandling ved behov. Dialyse antas ikke å øke clearance ettersom sildenafil i høy grad er plasmaproteinbundet og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme
Sildenafil er en potent og selektiv hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet som er ansvarlig for degradering av cGMP. Foruten at dette enzymet er til stede i corpus cavernosum i penis, er også PDE5 til stede i pulmonale kar. Sildenafil øker derfor nivået av cGMP i glatt muskulatur i pulmonalkar, som igjen fører til relaksasjon. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan dette føre til vasodilatasjon av pulmonalkar og i mindre grad vasodilatasjon i systemisk sirkulasjon.

Farmakodynamiske effekter
In vitro studier har vist at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mer potent på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 ganger høyere enn for PDE6 som er involvert i fototransduksjonsveien i retina. Selektiviteten er 80 ganger høyere enn for PDE1, og mer enn 700 ganger høyere enn for PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Spesielt har sildenafil mer enn 4 000 ganger høyere selektivitet for PDE5 enn for PDE3, den cAMP-spesifikke fosfodiesterase-isoformen som er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

Sildenafil gir milde og forbigående blodtrykksfall som i de fleste tilfeller ikke gir klinisk effekt. Etter oral langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med systemisk hypertensjon var gjennomsnittsforandringen fra liggende systolisk og diastolisk blodtrykk en senkning på henholdsvis 9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Etter oral langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon var det observert mindre effekt på blodtrykksreduksjon (en reduksjon i både systolisk og diastolisk trykk på 2 mmHg). Ved den anbefalte orale dose på 20 mg tre ganger daglig ble det ikke sett reduksjoner i systolisk og diastolisk blodtrykk.

Orale enkeltdoser av sildenafil opp til 100 mg hos friske frivillige viste ingen kliniske relevante effekter på EKG. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypotensjon var det ikke rapportert noen klinisk effekt på EKG.

I en studie av de hemodynamiske effektene av en enkeltdose på 100 mg sildenafil gitt peroralt til 14 pasienter med alvorlig koronar arteriell sykdom (CAD) (>70 % stenose i minst en koronararterie), ble gjennomsnittlig systolisk og diastolisk hvilende blodtrykk redusert med henholdsvis 7 % og 6 % sammenliknet med baseline. Gjennomsnittlig pulmonalt systolisk blodtrykk ble redusert med 9 %. Sildenafil viste ingen effekt på "cardiac output", og svekket ikke blodtilførselen gjennom de forsnevrede koronararteriene.

Milde og forbigående endringer i evnen til å skille farger (blått/grønt) ble observert hos noen personer ved Farnsworth-Munsell 100 farge-test en time etter inntak av en 100 mg dose. Ingen effekter ble observert to timer etter dosering. Mekanismen for denne endring i evnen til å skille farger er sannsynligvis relatert til hemming av PDE6, som er involvert i retinas fototransduksjonskaskade. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphet eller kontrastsensitivitet. I en liten placebokontrollert studie med pasienter med dokumentert tidlig aldersrelatert makula-degenerasjon (n=9) ga sildenafil (i en enkeltdose på 100 mg) ingen klinisk relevante endringer i utførte synsprøver (synsskarphet, Amsler-kort, fargediskriminering med trafikklyssimulator, Humphrey perimeter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt av intravenøs sildenafil hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
En 10 mg dose av Revatio injeksjonsvæske antas å gi en total eksponering av fritt sildenafil og dets N-desmetyl-metabolitt og med farmakologiske effekter som tilsvarer det som er sett ved en 20 mg oral dose. Dette er utelukkende basert på farmakokinetiske data (se pkt. 5.2). Konsekvensene av en

påfølgende redusert eksponering av den aktive N-desmetyl-metabolitten som ble sett etter gjentatt intravenøs administrering er ikke dokumentert. Ingen kliniske studier er utført for å vise at de to formuleringene har sammenlignbar effekt.

Studien A1481262 var en åpen enkeltdosestudie utført ved ett senter. Studien så på sikkerhet, toleranse og farmakokinetikk ved en enkel intravenøs dose av sildenafil (10 mg) gitt som en bolusinjeksjon til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), som allerede ble behandlet og var stabile på oral Revatio 20 mg tre ganger daglig.

Totalt 10 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon ble opptatt i studien og fullførte den. Åtte pasienter fikk behandling med bosentan og én pasient fikk treprostinil i tillegg til bosentan og Revatio. Blodtrykk ved sittende og oppreist stilling, samt hjertefrekvens, ble målt 30, 60, 120, 180 og 360 minutter etter dosering. Gjennomsnittsendring fra baseline i blodtrykk ved sittende stilling var størst etter 1 time, -9,1 mmHg (SD ±12,5) og -3,0 (SD ± 4,9) mmHg for henholdsvis systolisk og diastolisk blodtrykk. Gjennomsnittlige posturale endringer i systolisk og diastolisk blodtrykk over tid var små (< 10 mmHg) og nærmet seg baseline etter to timer.

Effekt av oral sildenafil hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført på 278 pasienter med primær pulmonal hypertensjon, PAH assosiert med bindevevssykdommer, og PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. Pasientene ble randomisert til en av fire behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre ganger daglig. Av de 278 randomiserte pasientene, mottok 277 pasienter minst én dose studiemedisin. Studiepopulasjonen bestod av 68 (25 %) menn og 209 (75 %) kvinner med en gjennomsnittsalder på 49 år (range: 18-81 år), og med baseline 6-minutters gangtest mellom 100 og 450 meter (gjennomsnitt: 344 meter). 175 pasienter (63 %) var diagnostisert med primær pulmonal hypertensjon, 84 (30 %) var diagnostisert med PAH assosiert med bindevevssykdommer og 18 (7 %) av pasientene var diagnostisert med PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med gjennomsnittlig baseline 6-minutters gangtest på henholdsvis 378 og 326 meter, færre pasienter var klasse I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) ved baseline. Pasienter med venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <45 % eller venstre ventrikkel forkortingsfraksjon <0,2 ble ikke studert.

Sildenafil (eller placebo) ble gitt i tillegg til pasientens behandling som kunne være en kombinasjon av antikoagulantia, digoksin, kalsiumkanalblokkere, diuretika eller oksygen. Bruk av prostacyklin, prostacyklinanaloger og endotelinreseptorantagonister var ikke tillatt som tilleggsbehandling, og heller ikke argininsupplement. Pasienter som tidligere ikke hadde effekt av bosentanbehandling, ble ekskludert fra studien.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i tidsbasert 6-minutters gangdistanse (6MWD) ved uke 12. En statistisk signifikant økning i 6MWD ble observert i alle 3 gruppene som fikk sildenafil sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokorrigert økning i 6MWD var 45 meter ($p < 0,0001$), 46 meter ($p < 0,0001$) og 50 meter ($p < 0,0001$) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Det var ingen signifikante forskjeller i effekt mellom sildenafildosene. Hos pasienter med baseline 6MWD på < 325 meter ble det sett en økt effekt med høyere doser (placebokorrigerte forbedringer på 58 meter, 65 meter og 87 meter for doser på henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig).

Da det ble analysert etter WHO funksjonsklasse, ble det observert en signifikant økning i 6MWD i dosegruppen med 20 mg. For klasse II og III ble det observert en placebokorrigert økning på henholdsvis 49 meter ($p = 0,0007$) og 45 meter ($p = 0,0031$).

Økning i 6MWD var tydelig etter 4 ukers behandling og denne effekten ble opprettholdt etter uke 8 og 12. Resultatene var generelt sammenfallende hos subgruppene når det gjelder etiologi (primær pulmonal arteriell hypertensjon og pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med bindevevssykdom), WHO funksjonsklasse, kjønn, etnisitet, lokalisering, gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (PAP) og pulmonal vaskulær resistens-indeks (PVRI).

Pasienter på alle sildenafildosene oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) og pulmonal vaskulær resistens (PVR) sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokontrollerte behandlingseffekter med mPAP var – 2,7 mmHg (p = 0,04), -3,0 mmHg (p = 0,01) og -5,1 mmHg (p = < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Placebokorrigerte behandlingseffekter med PVR var -178 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0051), -195 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0017) og -320 dyn.sek/cm^5 (p < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Prosentvis reduksjon i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ved uke 12 for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig var proporsjonalt større enn reduksjon i systemisk vaskulær resistens (SVR) (7,2 %, 5,9 % og 14,4 %). Revatios effekt på mortalitet er ukjent.

En større andel av pasientene på hver av sildenafildosene (dvs. 28 %, 36 % og 42 % av personene som fikk henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig) viste en forbedring på minst én WHO funksjonsklasse ved uke 12, sammenlignet med placebo (7 %). Respektive oddsratioer var 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) og 5,75 (p < 0,0001).

Langtids overlevelsesdata i behandlingsnaiv populasjon
Pasienter innrullert i pivotalstudien (med oral doseringsform) var berettiget til å bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 87 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt ble 207 pasienter behandlet med Revatio i pivotalstudien, og deres langtids-overlevelsesstatus ble bestemt for et minimum på 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meier-estimater på 1, 2 og 3 års overlevelse henholdsvis 96 %, 91 % og 82 %. Overlevelse hos pasienter i WHO funksjonsklasse II ved baseline ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 99 %, 91 % og 84 %, og for pasienter i WHO funksjonsklasse III ved baseline, henholdsvis 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt av oral sildenafil hos voksne pasienter med PAH (ved samtidig bruk med epoprostenol)
En randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført med 267 pasienter med PAH. Disse var stabilisert på intravenøs epoprostenol. PAH-gruppen inkluderte de pasienter som hadde primær pulmonal arteriell hypertensjon (212/267, 79 %) og PAH assosiert med bindevevssykdom (55/267, 21 %). De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %). Færre pasienter var i klasse I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) ved baseline, og for noen få pasienter (5/267, 2 %) var WHO funksjonsklasse ukjent. Pasientene ble randomisert til placebo eller sildenafil (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert), i kombinasjon med intravenøs epoprostenol.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i 6-minutters gangdistanse ved uke 16. Det var en statistisk signifikant fordel av sildenafil, sammenliknet med placebo, i 6-minutters gangdistanse. En gjennomsnittlig placebokorrigert økning i gangdistanse på 26 meter ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) (p=0,0009). For pasienter med en gangdistanse ved baseline på ≥325 meter, var behandlingseffekten 38,4 meter i favør av sildenafil. For pasienter med en gangdistanse ved baseline på <325 meter, var behandlingseffekten 2,3 meter i favør av placebo. For pasienter med primær PAH, var behandlingseffekten 31,1 meter sammenliknet med 7,7 meter for pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom. Sett i lys av det begrensede undersøkelsesmaterialet, kan forskjellen i resultater mellom disse randomiseringssubgruppene skyldes tilfeldigheter.

Pasienter som fikk sildenafil oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) sammenliknet med de som fikk placebo. En gjennomsnittlig placebokorrigert behandlingseffekt på -3,9 mmHg ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: -5,7, -2.1) (p=0,00003). Tid til klinisk forverring var et sekundært endepunkt, definert som tiden fra randomisering til første tilfelle av en klinisk forverrende hendelse (død, lungetransplantasjon, oppstart med bosentan-behandling, eller klinisk forverring som krevde en endring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forsinket tiden til klinisk forverring ved PAH signifikant, sammenlignet med placebo (p=0,0074). 23 pasienter (17,6 %) i placebogruppen opplevde klinisk forverring, sammenlignet med 8 pasienter i sildenafilgruppen (6,0 %).

Langtids overlevelsesdata i bakgrunnsstudien med epoprostenol
Pasienter som ble inkludert i studien hvor epoprostenol var tilleggsbehandling, kunne bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 68 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt 134 pasienter ble behandlet med Revatio i den første studien, og deres langtids overlevelsesratio ble bestemt i minimum 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meyer-estimat for overlevelse ved år 1, 2 og 3 henholdsvis 92 %, 81 % and 74 %.

Effekt og sikkerhet hos voksne pasienter med PAH (ved bruk i kombinasjon med bosentan)
En randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie ble utført med 103 klinisk stabile pasienter med PAH (WHO FC II og III) som hadde fått bosentanbehandling i minst tre måneder. PAH-pasientene inkluderte de med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. Pasienter ble randomisert til placebo eller sildenafil (20 mg tre ganger daglig) i kombinasjon med bosentan (62,5–125 mg to ganger daglig). Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline ved uke 12 i 6MWD. Resultatene indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline ved 6MWD mellom sildenafil (20 mg tre ganger daglig) og placebo (henholdsvis 13,62 m (95 % KI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95 % KI: -1,78 til 29,95)).

Forskjeller i 6MWD ble observert mellom pasienter med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. For pasienter med primær PAH (67 pasienter) var gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis 26,39 m (95 % KI: 10,70 til 42,08) og 11,84 m (95 % KI: -8,83 til 32,52) for sildenafil- og placebogruppen. For pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom (36 pasienter) var imidlertid gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis -18,32 m (95 % KI: -65,66 til 29,02) og 17,50 m (95 % KI: -9,41 til 44,41) for sildenafil- og placebogruppen.

Totalt sett var bivirkningene generelt like mellom de to behandlingsgruppene (sildenafil pluss bosentan vs. bosentan alene), og konsistente med den kjente sikkerhetsprofilen for sildenafil brukt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Effekter på dødelighet hos voksne med PAH
En studie for å undersøke effekten av ulike dosenivåer av sildenafil på dødelighet hos voksne med PAH ble utført etter observasjon av en høyere risiko for dødelighet hos pediatriske pasienter som tok en høy dose sildenafil tre ganger daglig, basert på kroppsvekt, sammenlignet med de som tok en lavere dose i langtidsforlengelsen av den pediatriske kliniske studien.

Studien var en randomisert, dobbeltblindet studie med parallelle grupper med 385 voksne med PAH. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av tre doseringsgrupper (5 mg tre ganger daglig (fire ganger lavere enn anbefalt dose), 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og 80 mg (fire ganger høyere enn anbefalt dose)). Totalt var flertallet av personene PAH-behandlingsnaive (83,4 %). De fleste personene hadde idiopatisk PAH (71,7 %). Den vanligste WHO-funksjonsklassen var klasse III (57,7 % av personene). Alle tre behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til baselinedemografi for stratahistorikk for PAH-behandling og PAH-etiologi, samt kategorier for WHO-funksjonsklasse.

Dødelighetsratene var 26,4 % (n=34) for dosen 5 mg tre ganger daglig, 19,5 % (n=25) for dosen 20 mg tre ganger daglig og 14,8 % (n=19) for dosen 80 mg tre ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

En randomisert, dobbeltblindet, toarmet, placebokontrollert parallellgruppestudie ble utført på 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirasjonssvikt (HRF) og risiko for PPHN med oksygeneringsindeks (OI) >15 og <60. Det primære målet var å evaluere effekt og sikkerhet av i.v. sildenafil i kombinasjon med inhalert nitrogenoksid (iNO), sammenlignet med iNO alene.

De koprimære endepunktene var forekomst av behandlingssvikt, definert som behov for ytterligere behandling rettet mot PPHN, behov for ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) eller dødfall under studien, og varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel for pasienter uten behandlingssvikt. Forskjellen i forekomst av behandlingssvikt var ikke statistisk signifikant mellom de to behandlingsgruppene (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i iNO + i.v. sildenafil-gruppen og iNO + placebo-gruppen). For pasienter uten behandlingssvikt var gjennomsnittlig varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel den samme, ca. 4,1 dager, for de to behandlingsgruppene.

Behandlingsrelaterte bivirkninger og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) personer i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og hos 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) personer i iNO + placebo-gruppen. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene var hypotensjon (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi og legemiddelabstinenssyndrom (4 [13,8 %] personer hver) og bradykardi (3 [10,3 %] personer) i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og pneumothorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ødem, hyperbilirubinemi, økt C-reaktivt protein og hypotensjon (3 [10,0 %] personer hver) i iNO + placebo-behandlingsgruppen (se pkt. 4.2).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Den gjennomsnittlig absolutte orale biotilgjengelighet for sildenafil er 41 % (25-63 %). I studien A1481262 ble C_{max}, clearance og AUC (0-8) målt til henholdsvis 248 nanogram/ml, 30,3 l/time og 330 nanogram h/ml. C_{max} og AUC (0-8) av N-desmetyl-metabolitten var henholdsvis 30,8 nanogram/ml og 147 nanogram h/ml.

Distribusjon
Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (Vss) for sildenafil er 105 l, noe som indikerer distribusjon til vev. Etter orale doser på 20 mg tre ganger daglig blir den maksimale totale plasmakonsentrasjon av sildenafil ved steady state i gjennomsnitt ca 113 nanogram/ml. Sildenafil og dets viktigste sirkulerende N-desmetylmetabolitt, er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total legemiddelkonsentrasjon.

Biotransformasjon
Sildenafil elimineres hovedsakelig av de hepatiske mikrosomale isoenzymer CYP3A4 (hovedvei) og CYP2C9 (mindre viktig vei). Den viktigste sirkulerende metabolitt kommer fra N-demetylering av sildenafil. Denne metabolitt har en selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som er lik den for sildenafil, og en *in vitro* aktivitet overfor PDE5 på ca. 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metabolitten metaboliseres videre, med en terminal halveringstid på ca. 4 timer. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon er plasmakonsentrasjoner av N-desmetyl metabolitten ca. 72 % av oral sildenafil etter 20 mg tre ganger daglig dose (oversatt til 36 % bidrag til den farmakologiske effekten av sildenafil). Den påfølgende virkning på effekt er ukjent. Hos friske frivillige var plasmakonsentrasjonen av N-desmetyl-metabolitten etter intravenøs dosering betydelig lavere enn det som ble sett etter oral dosering. Plasmakonsentrasjonen av N-desmetyl-metabolitten ved steady state var ca 16 % og 61 % i forhold til sildenafil ved henholdsvis intravenøs og oral administrering.

Eliminasjon
Total clearance av sildenafil er 41 l/time hvilket medfører en terminal halveringstid på 3-5 timer. Etter enten oral eller intravenøs administrering utskilles sildenafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 80 % av administrert peroral dose) og i mindre utstrekning i urinen (ca. 13 % av administrert peroral dose).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre
Friske frivillige eldre (65 år eller eldre) hadde redusert clearance av sildenafil, hvilket resulterte i ca. 90 % høyere plasmakonsentrasjoner av sildenafil og den aktive N-desmetylmetabolitten sammenlignet

med konsentrasjonene hos yngre friske frivillige (18-45 år). Tilsvarende økning i plasmakonsentrasjonen av fritt sildenafil var ca. 40 % p.g.a. aldersbetingede forskjeller i plasmaproteinbinding.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos frivillige med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance = 30-80 ml/min) var farmakokinetikken for sildenafil ved en enkel peroral dose på 50 mg ikke endret. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), var clearance av sildenafil redusert, hvilket medførte gjennomsnittlige økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100 % og 88 % sammenlignet med frivillige i samme aldersgrupper uten nedsatt nyrefunksjon. Dessuten økte AUC og C_{max} signifikant med henholdsvis 200 % og 79 % for N-desmetyl-metabollitten hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Hos frivillige med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B), var sildenafils clearance redusert, hvilket medførte økning i AUC (85 %) og C_{max} (47 %) sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt leverfunksjon. I tillegg økte AUC og C_{max} verdiene av N-desmetyl metabolitten med henholdsvis 154 % og 87 %, hos pasienter med cirrhose sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Sildenafils farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsfarmakokinetikk
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, er gjennomsnittlig steady state konsentrasjoner 20-50 % høyere enn det undersøkte orale dosespekteret på 20-80 mg tre ganger daglig sammenlignet med friske frivillige. Det var en dobling av C_{min} sammenlignet med friske frivillige. Begge funn viser en lavere clearance og/eller en høyere oral biotilgjengelighet for sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotteunger som pre- og postnatalt ble behandlet med 60 mg/kg sildenafil, var antallet i kullet lavt. Det ble sett redusert vekt hos rotteungene på dag 1 og lavere overlevelse etter 4 dager ved eksponering av ca. 50 ganger den forventede intravenøse dose brukt til mennesker med 10 mg 3 ganger daglig. Effekter i ikke-kliniske studier ble observert ved eksponering med mer enn maksimal dose brukt til mennesker og indikerer liten relevans i klinisk bruk.

Det ble ikke sett bivirkninger, med mulig klinisk relevans, hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer som ikke også er observert i kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Glukose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2. Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler eller intravenøse oppløsningsvæsker enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder et 20 ml hetteglass av klart glass, type I, med en propp i klorobutylgummi og aluminiumsforsegling.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet krever ikke fortynning eller rekonstituering før bruk.

Et 20 ml hetteglass inneholder 10 mg sildenafil (som sitrat). Anbefalt dose på 10 mg tilsvarer et volum på 12,5 ml, og gis som en intravenøs bolusinjeksjon.

Det er vist kjemisk og fysikalsk forlikelighet med følgende oppløsningsvæsker:

5 % glukoseoppløsning
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning
Ringer-laktatoppløsning
5 % glukose/0,45 % natriumkloridoppløsning
5 % glukose/Ringer-laktatoppløsning
5 % glukose/20 mEq kaliumkloridoppløsning

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 23.september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Etter rekonstituering inneholder hver ml mikstur, suspensjon 10 mg sildenafil (som sitrat)
En flaske med rekonstituert mikstur, suspensjon (112 ml) inneholder 1,12 g sildenafil (som sitrat)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:
Hver ml rekonstituert mikstur, suspensjon inneholder 250 mg sorbitol.
Hver ml rekonstituert mikstur, suspensjon inneholder 1 mg natriumbenzoat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.
Hvitt til gråhvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Voksne
Behandling av voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten.

Effekt er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon assosiert med bindevevssykdommer.

Pediatrisk populasjon
Behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år til 17 år med pulmonal arteriell hypertensjon. Effekt i form av forbedring av fysisk arbeidskapasitet eller pulmonal hemodynamikk er vist ved primær pulmonal hypertensjon og pulmonal hypertensjon forbundet med kongenital hjertesykdom (se pkt. 5.1).

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun initieres og kontrolleres av lege som har erfaring i behandling av pulmonal arteriell hypertensjon. I tilfeller ved klinisk forverring til tross for behandling med Revatio, skal alternative behandlinger vurderes.

Dosering

Voksne
Anbefalt dose er 20 mg tre ganger daglig. Leger bør råde pasienter som glemmer å ta Revatio til å ta en dose så snart som mulig og deretter fortsette med den normale dosen. Pasienter skal ikke ta en dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Pediatrisk populasjon (1 år til 17 år)
Hos pediatriske pasienter i alderen 1 år til 17 år er anbefalt dose 10 mg (1 ml tilberedt suspensjon) tre ganger daglig hos pasienter som veier ≤ 20 kg. Hos pasienter som veier > 20 kg er anbefalt dose 20 mg (2 ml tilberedt suspensjon) tre ganger daglig.

Høyere doser enn anbefalte doser skal ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Pasienter som bruker andre legemidler
Generelt bør enhver dosejustering kun gjøres etter en nøye nytte- risikovurdering. En dosereduksjon til 20 mg to ganger daglig bør vurderes når sildenafil administreres samtidig til pasienter som allerede får CYP3A4-hemmere som erytromycin eller sakinavir. En dosereduksjon til 20 mg én gang daglig anbefales ved samtidig bruk av mer potente CYP3A4-hemmere, som klaritromycin, telitromycin og nefazodon. For bruk av sildenafil sammen med de mest potente CYP3A4-hemmerne, se pkt. 4.3. Det kan være nødvendig med dosejusteringer av sildenafil ved samtidig administrering av CYP3A4-indusere (se pkt. 4.5).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (≥ 65 år)
Det er ikke nødvendig med dosejusteringer til eldre pasienter. Klinisk effekt som måles ved 6-minutters gangdistanse kan være mindre hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Initiale dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). En nedjustering av dosen til 20 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko-evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Nedsatt leverfunksjon
Initiale dosejusteringer er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). En nedjustering av dosen til 20 mg to ganger daglig bør vurderes etter en nøye nytte/risiko evaluering kun dersom behandlingen ikke tolereres godt.

Revatio er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon (barn på under 1 år og nyfødte)
Sildenafil skal ikke brukes utenfor godkjente indikasjoner hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon, da risikoen er større enn nytteverdien (se pkt. 5.1). Sikkerhet og effekt av Revatio ved andre tilstander hos barn under 1 år har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Seponering av behandling
Begrensede data tyder på at brå seponering av behandling med Revatio ikke er forbundet med"rebound" effekt av pulmonal arteriell hypertensjon. For å unngå en mulig uventet klinisk forverring ved seponering, bør en gradvis dosereduksjon vurderes. Økt kontroll er anbefalt i løpet av seponeringsperioden.

Administrasjonsmåte
Revatio pulver til mikstur, suspensjon er kun til oral bruk. Den rekonstituerte miksturen (en hvit mikstur, suspensjon med druesmak) bør tas med ca. 6 til 8 timers mellomrom, med eller uten mat.

Rist flasken med tilberedt mikstur, suspensjon kraftig i minst 10 sekunder før nødvendig dose tas ut.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med nitrogenoksid-donorer (som amylnitritt), eller noen form for nitrat, på grunn av den hypotensive effekten av nitrater (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med guanylatsyklasestimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med de mest potente CYP3A4-hemmerne (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Pasienter som har mistet synet på ett øye pga. non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer (se pkt. 4.4).

Sikkerhet av sildenafil er ikke undersøkt hos følgende subgrupper av pasienter, og dets bruk er derfor kontraindisert:
Alvorlig nedsatt leverfunksjon,
Nylig gjennomgått slag eller hjerteinfarkt,
Alvorlig hypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) ved behandlingsstart.

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av Revatio er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon (funksjonsklasse IV). Hvis den kliniske situasjonen forverres, skal behandling som er anbefalt ved alvorlig stadium av sykdommen (f.eks. epoprostenol) vurderes (se pkt. 4.2).
Nytte/risiko-balansen for sildenafil har ikke blitt fastslått hos pasienter som er vurdert til å være i WHO funksjonsklasse I pulmonal arteriell hypertensjon.

Studier med sildenafil er utført på former av pulmonal arteriell hypertensjon relatert til primær (idiopatisk) bindevevssykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med kongenital hjertesykdom (se pkt. 5.1). Bruk av sildenafil ved andre former av pulmonal arteriell hypertensjon anbefales ikke.

I langtids forlengelsesstudien med barn, ble det observert økt dødelighet hos pasienter som fikk høyere doser enn den anbefalte dosen. Høyere doser enn de anbefalte dosene skal derfor ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se også pkt. 4.2 og 5.1).

Retinitis pigmentosa
Sikkerheten av sildenafil har ikke vært undersøkt hos pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom som *retinitis pigmentosa* (et mindretall av disse pasientene har genetisk betinget forstyrrelse av netthinnens fosfodiesterase), og bruk hos disse pasientene anbefales ikke.

Vasodilaterende virkning
Ved forskriving av sildenafil bør legen vurdere nøye om pasienter med visse underliggende tilstander kan få bivirkninger av sildenafils milde til moderate vasodilaterende effekt, for eksempel pasienter med hypotensjon, dehydrerte pasienter, pasienter med alvorlig obstruksjon av utløp i venstre ventrikkel eller pasienter med autonom dysfunksjon (se pkt. 4.4.).

Kardiovaskulære risikofaktorer
I perioden etter markedsføring er følgende hendelser rapportert i tidsmessig assosiasjon med bruk av sildenafil til menn med erektil dysfunksjon: Alvorlige kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, ustabil angina, plutselig hjertedød, ventrikulære arytmier, cerebrovaskulær blødning, transitorisk iskemisk attakk, hypertensjon og hypotensjon. Flesteparten av disse pasientene, men ikke alle, hadde underliggende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange av hendelsene inntraff under eller kort tid etter samleie, og noen få hendelser ble rapportert å ha oppstått rett etter bruk av sildenafil uten seksuell aktivitet. Det er ikke mulig å avgjøre hvorvidt disse hendelsene er relatert til disse faktorene direkte eller til andre faktorer.

Priapisme
Sildenafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformitet av penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller til pasienter med tilstander som kan predisponere for priapisme (som sigdcelleanemi, multippelt myelom eller leukemi).

Langvarige ereksjoner og priapisme har blitt rapportert med sildenafil etter markedsføring. Dersom en ereksjon vedvarer lenger enn 4 timer, bør pasienten oppsøke lege umiddelbart. Hvis priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det føre til skade i penisvev og permanent tap av potens (se pkt. 4.8).

Vasookklusive kriser hos pasienter med sigdcelleanemi
Sildenafil skal ikke brukes hos pasienter som har pulmonal hypertensjon sekundært til sigdcelleanemi. I en klinisk studie ble det sett hyppigere forekomst av vasookklusive kriser som krevde sykehusinnleggelse hos pasienter som fikk Revatio enn hos pasienter som fikk placebo; studien ble derfor avsluttet tidligere enn planlagt.

Hendelser som påvirker synet
Tilfeller av synsforstyrrelser har blitt rapportert spontant i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere. Tilfeller av non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati, en sjelden tilstand, har blitt rapportert spontant og i en observasjonsstudie i forbindelse med inntak av sildenafil og andre PDE5-hemmere (se pkt. 4.8). Dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå, bør behandlingen stoppes umiddelbart og alternativ behandling bør vurderes (se pkt. 4.3).

Alfablokkere
Forsiktighet må utvises når sildenafil administreres til pasienter som tar en alfablokker, da samtidig administrering kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.5). For å minimalisere potensialet for å utvikle postural hypotensjon, bør pasienter først være hemodynamisk stabile på alfablokkerbehandling før start av sildenafilbehandling. Leger bør gi råd til pasientene om hva de skal gjøre ved symptomer på postural hypotensjon.

Blødningsforstyrrelser
Studier med humane blodplater indikerer at sildenafil potenserer den antiaggregerende effekten av natriumnitroprussid *in vitro*. Ingen opplysninger foreligger om sikkerhet ved administrering av sildenafil til pasienter med blødningssykdommer eller aktivt magesår. Sildenafil bør derfor gis til slike pasienter kun etter nøye nytte/risiko-vurdering.

Vitamin K-antagonister
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan det foreligge en mulig økt blødningsrisiko når man starter behandling med sildenafil hos pasienter som allerede bruker en Vitamin K-antagonist, spesielt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til bindevevssykdommer.

Veneokklusive sykdommer
Ingen data er tilgjengelige for sildenafil gitt til pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med pulmonale veneokklusive sykdommer. Tilfeller med livstruende lungeødem er blitt rapportert ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostacyklin) ved bruk hos disse pasientene. Ved symptomer på lungeødem som følge av samtidig administrering av sildenafil til pasienter med pulmonal hypertensjon, bør muligheten for assosiert pulmonal veneokklusiv sykdom tas i betraktning.

Informasjon om hjelpestoffer
Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder sorbitol, som er en kilde til fruktose. Pasienter med sjelden arvelig fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder 1 mg natriumbenzoat per ml rekonstituert mikstur. Interaksjon mellom benzoater og albumin medfører at bilirubin ikke bindes til albumin. Dette gir økte blodverdier av ubundet bilirubin, noe som kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte. Hyperbilirubinemi hos nyfødte kan føre til kjerneikterus (ubundet bilirubin hoper seg opp i hjernevevet) og encefalopati.

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml rekonstituert mikstur, suspensjon. Pasienter som er på en natriumfattig diett, kan informeres om at dette legemidlet er så godt som «natriumfritt».

Bruk av sildenafil med bosentan
Effekten av sildenafil hos pasienter som allerede bruker bosentan er ikke endelig vist (se pkt. 4.5 og 5.1).

Samtidig bruk med andre PDE5-hemmere
Sikkerhet og effekt ved kombinasjon av sildenafil og andre PDE5-hemmere, inkludert Viagra, er ikke undersøkt hos PAH pasienter. Bruk av slike kombinasjoner anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av andre legemidler på sildenafil

In vitro-studier
Metabolismen av sildenafil medieres hovedsaklig via cytokrom P450-(CYP) isoformene 3A4 (hovedvei) og 2C9 (mindre betydningsfull vei). Hemmere av disse isoenzymer kan derfor redusere clearance av sildenafil, og indusere av disse isoenzymene kan øke clearance av sildenafil. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2 og 4.3.

In vivo-studier
Samtidig administrering av peroral sildenafil og intravenøs epoprostenol har blitt undersøkt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved administrering samtidig med annen behandling for pulmonal arteriell hypertensjon (f.eks. ambrisentan, iloprost) er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig administrering av disse legemidlene.

Sikkerhet og effekt av sildenafil ved samtidig administrering med andre PDE5-hemmere har ikke blitt undersøkt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.4).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra kliniske studier av pulmonal arteriell hypertensjon tyder på en reduksjon av clearance for sildenafil og/eller en økning av oral biotilgjengelighet ved samtidig administrering med CYP3A4-substrater og kombinasjonen av CYP3A4-substrater og betablokkere. Disse var de eneste faktorene som statistisk signifikant påvirket farmakokinetikken til sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Eksponering av sildenafil til pasienter på CYP3A4-substrater og CYP3A4-substrater pluss betablokkere var henholdsvis 43 % og 66 % høyere, sammenlignet med pasienter som ikke fikk disse legemiddelklassene. Eksponering av sildenafil var 5 ganger høyere ved en dose på 80 mg tre ganger daglig sammenlignet med eksponering ved doser på 20 mg tre ganger daglig. Dette konsentrasjonsområdet dekker økningen av sildenafil-eksponeringen observert i spesifikke designede legemiddelinteraksjonsstudier med CYP3A4-hemmere (unntatt med de mest potente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol, itrakonazol, ritonavir).

CYP3A4-indusere ser ut til å ha en vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Dette ble bekreftet i en *in vivo* interaksjonsstudie med CYP3A4-induseren bosentan.

Samtidig administrering av bosentan (en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19) 125 mg to ganger daglig med sildenafil 80 mg tre ganger daglig (ved steady state) i 6 dager hos friske frivillige resulterte i en 63 % senkning av sildenafil AUC. En farmakokinetisk populasjonsanalyse av sildenafildata fra voksne PAH-pasienter i kliniske studier, inkludert en 12-ukers studie for å vurdere effekten og sikkerheten av oral sildenafil 20 mg tre ganger daglig som tillegg til en stabil bosentandose (62,5 – 125 mg to ganger daglig), indikerte en reduksjon i sildenafileksponering ved samtidig administrering av bosentan, tilsvarende det som ble observert hos friske frivillige (se pkt. 4.4 og 5.1).

Effekten av sildenafil bør kontrolleres nøye hos pasienter som samtidig bruker potente CYP3A4-indusere som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesurt og rifampicin.

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren ritonavir, som er en meget sterk hemmer av P450, ved steady state (500 mg to ganger daglig), og sildenafil (100 mg enkeltdose), ga en 300 % økning (firedobling) i sildenafils C_{max} og 1000 % økning (ellevedobling) i sildenafil plasma AUC. Etter 24 timer var plasmanivået av sildenafil fremdeles ca. 200 nanogram/ml sammenlignet med ca 5 nanogram/ml når sildenafil var gitt alene. Dette er i samsvar med ritonavirs markerte effekter på et bredt utvalg av P450-substrater. Basert på disse farmakokinetiske resultatene er samtidig administrering av sildenafil og ritonavir kontraindisert hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av HIV-proteasehemmeren sakinavir, en CYP3A4-hemmer, ved steady state (1200 mg tre ganger daglig) og sildenafil (100 mg enkeltdose) resulterte i 140 % økning i sildenafil C_{max} og 210 % økning i sildenafil AUC. Sildenafil hadde ingen effekt på sakinavirs farmakokinetikk. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2.

Når en enkeltdose med 100 mg sildenafil ble gitt sammen med erytromycin, som er en moderat CYP3A4-hemmer, ved steady state (500 mg to ganger daglig i 5 dager), økte den systemiske eksponering (AUC) av sildenafil med 182 %. For doseringsanbefalinger, se pkt. 4.2. Hos friske frivillige menn var det ingen holdepunkter for effekt av azitromycin (500 mg daglig i 3 dager) på AUC, C_{max}, t_{max}, eliminasjonshastighetskonstant, eller påfølgende halveringstid av sildenafil eller dets sirkulerende hovedmetabolitt. Dosejustering er ikke nødvendig. Cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hemmer og en ikke-spesifikk CYP3A4-hemmer, forårsaket en 56 % økning av plasma-konsentrasjonen av sildenafil når det ble gitt sammen med sildenafil (50 mg) til friske frivillige. Dosejustering er ikke nødvendig.

De mest potente CYP3A4-hemmerne som ketokonazol og itrakonazol er forventet å ha liknende effekter som ritonavir (se pkt. 4.3). CYP3A4-hemmere som klaritromycin, telitromycin og nefazodon er forventet å ha en effekt som ligger mellom den for ritonavir og CYP3A4-hemmere som sakinavir eller erytromycin, med en antatt syvdoblet økning i eksponering. Dosejustering er derfor anbefalt ved bruk av CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon tyder på at samtidig administrering av betablokkere i kombinasjon med CYP3A4-substrater kan resultere i en ytterligere økning av sildenafil-eksponering sammenlignet med administrering av CYP3A4-substrater alene.

Grapefruktjuice er en svak hemmer av CYP3A4-metabolisme i tarmveggen, og kan gi moderat økning av sildenafils plasmakonsentrasjon. Dosejustering er ikke nødvendig, men samtidig bruk av sildenafil og grapefruktjuice anbefales ikke.

Enkeltdoser av antacida (magnesiumhydroksid/aluminiumhydroksid) påvirket ikke biotilgjengeligheten av sildenafil.

Samtidig administrering av orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 mikrogram og levonorgestrel 150 mikrogram) påvirket ikke farmakokinetikken til sildenafil.

Nikorandil er en blanding av kaliumkanalaktivator og nitrat. På grunn av nitratkomponenten har nikorandil potensiale til å gi alvorlige interaksjoner med sildenafil (se pkt. 4.3).

Effekter av sildenafil på andre legemidler

In vitro-studier
Sildenafil er en svak hemmer av cytokrom P450-isoformene 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (IC_{50} > 150µM).

Det finnes ingen data på interaksjon mellom sildenafil og ikke-spesifikke fosfodiesterasehemmere som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo-studier
Ingen signifikante interaksjoner ble vist da sildenafil (50 mg) ble administrert sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg). Begge disse metaboliseres av CYP2C9.

Sildenafil hadde ingen signifikant effekt på atorvastatin-eksponering (11 % AUC-økning). Dette tyder på at sildenafil ikke har noen klinisk relevant effekt på CYP3A4.

Ingen interaksjoner ble observert mellom sildenafil (100 mg enkelt dose) og acenokumarol.

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre (150 mg).

Sildenafil (50 mg) forsterket ikke den hypotensive effekten av alkohol hos friske frivillige med gjennomsnittlige maksimale alkoholnivåer i blod på 80 mg/dl.

I en studie av friske frivillige med sildenafil (80 mg tre ganger daglig) ble det ved steady state sett en økning av bosentan AUC på 50 % (125 mg to ganger daglig). En farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra en studie med voksne PAH-pasienter som fikk behandling med bosentan (62,5 – 125 mg to ganger daglig), indikerte en økning (20 % (95 % KI:9,8 – 30,8) av bosentan AUC ved samtidig administrering av steady-state sildenafil (20 mg tre ganger daglig) av en mindre størrelsesorden enn sett hos friske frivillige ved samtidig administrering med 80 mg sildenafil tre ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.1).

I en spesifikk interaksjonsstudie hvor sildenafil (100 mg) ble gitt samtidig med amlodipin til hypertensive pasienter, var det en ytterligere reduksjon av liggende systolisk blodtrykk på 8 mmHg. Tilsvarende ytterligere reduksjon av liggende diastolisk blodtrykk var 7 mmHg. Disse ekstra senkningene i blodtrykket var i samme størrelsesorden som de som ble sett når sildenafil ble gitt alene til friske frivillige.

I tre spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier ble alfablokkeren doksazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg, eller 100 mg) gitt samtidig til pasienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabilisert med doksazosinbehandling. I disse studiepopulasjonene ble det observert gjennomsnittlige tilleggsreduksjoner ved hvilende systolisk og diastolisk blodtrykk på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, og 8/4 mmHg. Gjennomsnittlig tilleggsreduksjon av blodtrykk målt stående var på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doksazosin ble gitt samtidig til pasienter stabilisert på doksazosinbehandling, var det sjeldne rapporter om pasienter som opplevde symptomatisk postural hypotensjon. Disse rapportene inkluderte svimmelhet og ørhet, men ikke synkope. Samtidig administrering av sildenafil til pasienter som får behandling med alfablokkere kan føre til symptomatisk hypotensjon hos mottakelige personer (se pkt. 4.4).

Sildenafil (100 mg enkeltdose) har ingen effekt på steady state farmakokinetikken til HIV-protease-hemmeren sakinavir, som er et CYP3A4-substrat/hemmer.

I overensstemmelse med sildenafils kjente effekt på nitrogenoksid/cGMP-veien (se pkt. 5.1), forsterket sildenafil den hypotensive effekt av nitrater, og samtidig behandling med nitrogenoksid-donorer eller noen form for nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Riociguat: Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykkssenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

Tillegg av en enkeltdose sildenafil til sakubitril/valsartan ved steady state hos pasienter med hypertensjon ble assosiert med en signifikant større blodtrykksreduksjon sammenlignet med kun sakubitril/valsartan. Derfor bør det utvises forsiktighet ved oppstart av sildenafil hos pasienter som behandles med sakubitril/valsartan.

Sildenafil har ingen klinisk signifikant innvirkning på plasmanivåene til orale antikonsepsjonsmidler (etinyløstradiol 30 mikrogram og levonorgestrel 150 mikrogram).

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner og prevensjon hos menn og kvinner
På grunn av manglende data på effekter av Revatio hos gravide kvinner, anbefales ikke Revatio til kvinner i fertil alder med mindre de benytter sikker prevensjon.

Graviditet
Det foreligger ikke data på bruk av sildenafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp og embryonal-/ fosterutvikling. Dyrestudier har vist toksisitet når det gjelder postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

På grunn av manglende data skal Revatio ikke brukes av gravide dersom det ikke er strengt nødvendig.

Amming
Det finnes ingen adekvate eller godt kontrollerte studier om kvinner som ammer. Data fra én kvinne som ammet, indikerer at sildenafil og den aktive metabolitten N-desmetylsildenafil utskilles i brystmelk i svært lave nivåer. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om bivirkninger hos spedbarn som ammes, men mengdene som inntas, forventes ikke å gi noen bivirkninger. Foreskrivende leger må nøye vurdere mors kliniske behov for sildenafil opp mot eventuelle bivirkninger hos barnet som ammes.

Fertilitet
Ikke-kliniske data basert på konvensjonelle fertilitetsstudier viste ingen spesiell fare for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Revatio har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Siden svimmelhet og synsforstyrrelser ble rapportert i kliniske studier med sildenafil, må pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Revatio før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8. Bivirkninger

Oppsummering av bivirkningsprofilen
I den pivotale placebokontrollerte studien for Revatio ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 207 pasienter randomisert til og behandlet med 20 mg, 40 mg eller 80 mg Revatio tre ganger daglig, og 70 pasienter ble randomisert til placebo. Behandlingsvarigheten var 12 uker. Total seponeringsfrekvens hos pasienter som ble behandlet med doser på 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig, var henholdsvis 2,9 %, 3,0 % og 8,5 %, sammenlignet med 2,9 % med placebo. Av de 277 personene som ble behandlet i den pivotale studien, ble 259 med videre i en langtids forlengelsesstudie. Doser på opptil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger den anbefalte dosen på 20 mg tre ganger daglig) ble administrert, og etter 3 år var det 87 % av de 183 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I en placebokontrollert studie hvor Revatio ble gitt i tillegg til intravenøs epoprostenol ved pulmonal arteriell hypertensjon, ble totalt 134 pasienter behandlet med Revatio (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert) og epoprostenol. 131 pasienter ble behandlet med placebo og epoprostenol. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Hos pasienter som ble behandlet med sildenafil/epoprostenol var seponeringsfrekvensen grunnet bivirkninger 5,2 %, sammenliknet med 10,7 % hos pasienter som fikk placebo/epoprostenol. Nye rapporterte bivirkninger som forekom oftere i sildenafil/epoprostenolgruppen var okulær hyperemi, tåkesyn, nesetetthet, nattesvette, ryggsmerte og munntørrhet. De kjente bivirkningene hodepine, flushing, smerte i ekstremitetene og ødem ble sett med høyere frekvens hos pasienter behandlet med sildenafil/epoprostenol, sammenliknet med pasienter behandlet med placebo/epoprostenol. 242 av personene som fullførte den første studien ble med i en langtids forlengelsesstudie. Det ble gitt doser på opptil 80 mg tre ganger daglig, og etter 3 år var det 68 % av de 133 pasientene som fikk aktiv behandling som fikk 80 mg Revatio tre ganger daglig.

I de to placebokontrollerte studiene var bivirkningene generelt av mild eller moderat alvorlighetsgrad. De mest vanlige rapporterte bivirkninger som oppstod (større enn eller lik 10 %) med Revatio sammenlignet med placebo var hodepine, flushing, dyspepsi, diaré og smerter i ekstremitetene.

I en studie for å vurdere effekten av ulike dosenivåer av sildenafil var sikkerhetsdataene for sildenafil 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og for sildenafil 80 mg tre ganger daglig (4 ganger anbefalt dose), i samsvar med den etablerte sikkerhetsprofilen til sildenafil i tidligere studier av voksne PAH-pasienter.

Tabell over bivirkninger
Bivirkninger som oppstod hos >1 % av pasienter behandlet med Revatio, og som var mer hyppig (>1 % forskjell) for Revatio i den pivotale studien eller ved kombinasjon av data fra begge de placebokontrollerte studiene ved pulmonal arteriell hypertensjon, ved doser på 20, 40 eller 80 mg tre ganger daglig, er i tabell 1 under angitt etter organklasse og frekvensgruppering (svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100) og ikke kjent (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene sortert etter alvorlighetsgrad, i synkende rekkefølge.

Bivirkninger sett i perioden etter markedsføring er angitt i kursiv.

Tabell 1: Bivirkninger av sildenafil i placebokontrollerte studier av PAH og erfaring etter markedsføring hos voksne

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	cellulitt, influensa, bronkitt, sinusitt, rhinitt, gastroenteritt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingende sykdommer	
Vanlige	væskeretensjon
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	insomnia, angst
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	migrene, tremor, parestesier, brennende følelse, hypoestesi
Øyesykdommer	
Vanlige	retinablødning, synssvekkelse, tåkesyn, lysømfintlighet, kromatopsi, cyanopsi, øyeirritasjon, okulær hyperemi

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
Mindre vanlige	redusert skarpsyn, diplopi, unormal følelse i øyet
Ikke kjent	*non-arteritisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION)*, retinal vaskulær okklusjon, defekter i synsfeltet**
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Ikke kjent	*plutselig hørselstap*
Karsykdommer	
Svært vanlige	flushing
Ikke kjent	*hypotensjon*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	neseblødning, hoste, nesetetthet
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré, dyspepsi
Vanlige	gastritt, gastroøsofagal reflukssykdom, hemoroider, utspilt abdomen, munntørrhet
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	alopeci, erytem, nattesvette
Ikke kjent	*utslett*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	smerter i ekstremitetene
Vanlige	myalgi, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	blødning fra penis, hemospermi, gynekomasti
Ikke kjent	*priapisme, økt ereksjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	feber

*Disse uønskede hendelsene/reaksjonene har blitt rapportert hos mannlige pasienter som bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon

Pediatrisk populasjon

I den placebokontrollerte studien med Revatio hos pasienter i alderen 1 til 17 år med pulmonal arteriell hypertensjon, ble 174 pasienter behandlet tre ganger daglig med enten lav (10 mg hos pasienter > 20 kg, ingen pasienter ≤ 20 kg fikk den lave dosen), medium (10 mg hos pasienter ≥ 8-20 kg, 20 mg hos pasienter ≥20-45 kg, 40 mg hos pasienter > 45 kg) eller høy dose (20 mg hos pasienter ≥ 8-20 kg, 40 mg hos pasienter ≥ 20-45 kg, 80 mg hos pasienter > 45 kg) regime med Revatio og 60 ble behandlet med placebo.

Bivirkningsprofilen i denne pediatriske studien var generelt konsistent med den hos voksne (se tabell over). De vanligste bivirkningene (frekvens ≥ 1 %) som forekom hos Revatio-pasienter (kombinerte doser) og med frekvens > 1 % hos placebo-pasienter var pyreksi, øvre luftveisinfeksjon (hver 11,5 %), oppkast (10,9 %), økt ereksjon (inkludert spontan ereksjon) (9,0 %), kvalme, bronkitt (hver 4,6 %), faryngitt (4,0 %), rhinorrhea (3,4 %), pneumoni og rhinitt (hver 2,9 %).

Av de 234 pediatriske pasientene som ble behandlet i den placebo-kontrollerte korttidsstudien, gikk 220 pasienter over i langtids forlengelsesstudien. De som fikk aktiv behandling med sildenafil, fortsatte med samme behandlingsregime, mens de som var i placebogruppen i korttidsstudien ble randomisert på nytt til behandling med sildenafil.

De vanligste bivirkningene som ble rapportert i løpet av korttids- og langtidsstudiens varighet, var generelt liknende dem som ble observert i korttidsstudien. Bivirkninger som ble rapportert hos > 10 % av 229 personer som ble behandlet med sildenafil (kombinert dosegruppe, inkludert 9 pasienter som

ikke fortsatte i langtidsstudien), var øvre luftveisinfeksjon (31 %), hodepine (26 %), oppkast (22 %), bronkitt (20 %), faryngitt (18 %), pyreksi (17 %), diaré (15 %), influensa og neseblødning (12 % hver). De fleste av disse bivirkningene ble vurdert til å være av mild eller moderat alvorlighetsgrad.

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 94 (41 %) av de 229 pasientene som fikk sildenafil. Av de 94 pasientene som rapporterte en alvorlig bivirkning, var 14/55 (25,5 %) i gruppen som fikk lav dose, 35/74 (47,3 %) i gruppen som fikk medium dose og 45/100 (45 %) i gruppen som fikk høy dose. De vanligste, alvorlige bivirkningene (frekvens ≥ 1 %) hos sildenafil pasientene (kombinerte doser) var: pneumoni (7,4 %), hjertesvikt, pulmonal hypertensjon (hver 5,2 %), øvre luftveisinfeksjon (3,1 %), høyre ventrikkelsvikt, gastroenteritt (hver 2,6 %), synkope, bronkitt, bronkopneumoni, pulmonal arteriell hypertensjon (hver 2,2 %), brystsmerter, karies (hver 1,7 %) og kardiogent sjokk, viral gastroenteritt, urinveisinfeksjon (hver 1,3 %).

Følgende alvorlige bivirkninger ble vurdert til å være behandlingsrelaterte; enterokolitt, kramper, hypersensitivitet, stridor, hypoksi, nevrosensorisk døvhet og ventrikulær arytmi.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9. Overdosering

I endose-studier på frivillige med doser opp til 800 mg var bivirkningene lik de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden økte. Enkeltdoser på 200 mg resulterte i at insidensen av bivirkninger (hodepine, flushing, svimmelhet, dyspepsi, nesetetthet og synsforstyrrelser) økte.

Ved eventuell overdose gis standard støttende behandling ved behov. Dialyse antas ikke å øke clearance ettersom sildenafil i høy grad er plasmaproteinbundet og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04B E03.

Virkningsmekanisme
Sildenafil er en potent og selektiv hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) spesifikk fosfodiesterase type 5 (PDE5), enzymet som er ansvarlig for degradering av cGMP. Foruten at dette enzymet er til stede i corpus cavernosum i penis, er også PDE5 til stede i pulmonale kar. Sildenafil øker derfor nivået av cGMP i glatt muskulatur i pulmonalkar, som igjen fører til relaksasjon. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon kan dette føre til vasodilatasjon av pulmonalkar og i mindre grad vasodilatasjon i systemisk sirkulasjon.

Farmakodynamiske effekter
In vitro-studier har vist at sildenafil er selektiv for PDE5. Dets effekt er mer potent på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 ganger høyere enn for PDE6 som er involvert i fototransduksjonsveien i retina. Selektiviteten er 80 ganger høyere enn for PDE1, og mer enn 700 ganger høyere enn for PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Spesielt har sildenafil mer enn 4 000 ganger høyere selektivitet for PDE5 enn for PDE3, den cAMP-spesifikke fosfodiesterase-isoformen som er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

Sildenafil gir milde og forbigående blodtrykksfall som i de fleste tilfeller ikke gir klinisk effekt. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med systemisk hypertensjon var gjennomsnittsforandringen fra liggende systolisk og diastolisk blodtrykk en senkning på henholdsvis

9,4 mmHg og 9,1 mmHg. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon var det observert mindre effekt på blodtrykksreduksjon (en reduksjon i både systolisk og diastolisk trykk på 2 mmHg).

Ved den anbefalte dosen på 20 mg tre ganger daglig ble det ikke sett reduksjoner i systolisk og diastolisk blodtrykk.

Enkeltdoser av sildenafil opp til 100 mg hos friske frivillige viste ingen kliniske relevante effekter på EKG. Etter langtidsbehandling med 80 mg tre ganger daglig til pasienter med pulmonal arteriell hypotensjon var det ikke rapportert noen klinisk effekt på EKG.

I en studie av de hemodynamiske effektene av en enkeltdose på 100 mg sildenafil gitt peroralt til 14 pasienter med alvorlig koronar arteriell sykdom (CAD) (>70 % stenose i minst en koronararterie), ble gjennomsnittlig systolisk og diastolisk hvilende blodtrykk redusert med henholdsvis 7 % og 6 % sammenliknet med baseline. Gjennomsnittlig pulmonalt systolisk blodtrykk ble redusert med 9 %. Sildenafil viste ingen effekt på "cardiac output", og svekket ikke blodtilførselen gjennom de forsnevrede koronararteriene.

Milde og forbigående endringer i evnen til å skille farger (blått/grønt) ble observert hos noen personer ved Farnsworth-Munsell 100 fargetest en time etter inntak av en 100 mg dose. Ingen effekter ble observert to timer etter dosering. Mekanismen for denne endring i evnen til å skille farger er sannsynligvis relatert til hemming av PDE6, som er involvert i retinas fototransduksjonskaskade. Sildenafil har ingen effekt på synsskarphet eller kontrastsensitivitet. I en liten placebokontrollert studie med pasienter med dokumentert tidlig aldersrelatert makula-degenerasjon (n=9) ga sildenafil (i en enkeltdose på 100 mg) ingen klinisk relevante endringer i utførte synsprøver (synsskarphet, Amsler-kort, fargediskriminering med trafikklyssimulator, Humphrey perimeter og fotostress).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført på 278 pasienter med primær pulmonal hypertensjon, PAH assosiert med bindevevssykdommer, og PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. Pasientene ble randomisert til en av fire behandlingsgrupper: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg eller sildenafil 80 mg, tre ganger daglig. Av de 278 randomiserte pasientene, mottok 277 pasienter minst én dose studiemedisin. Studiepopulasjonen bestod av 68 (25 %) menn og 209 (75 %) kvinner med en gjennomsnittsalder på 49 år (range: 18-81 år), og med baseline 6-minutters gangtest mellom 100 og 450 meter (gjennomsnitt: 344 meter). 175 pasienter (63 %) var diagnostisert med primær pulmonal hypertensjon, 84 (30 %) var diagnostisert med PAH assosiert med bindevevssykdommer og 18 (7 %) av pasientene var diagnostisert med PAH etter kirurgisk inngrep ved medfødt hjertefeil. De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (107/277, 39 %) eller III (160/277, 58 %) med gjennomsnittlig baseline 6-minutters gangtest på henholdsvis 378 og 326 meter, færre pasienter var klasse I (1/277, 0,4 %) eller IV (9/277, 3 %) ved baseline. Pasienter med venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <45 % eller venstre ventrikkel forkortingsfraksjon <0,2 ble ikke studert.

Sildenafil (eller placebo) ble gitt i tillegg til pasientens behandling som kunne være en kombinasjon av antikoagulantia, digoksin, kalsiumkanalblokkere, diuretika eller oksygen. Bruk av prostacyklin, prostacyklinanaloger og endotelinreseptorantagonister var ikke tillatt som tilleggsbehandling, og heller ikke argininsupplement. Pasienter som tidligere ikke hadde effekt av bosentanbehandling, ble ekskludert fra studien.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i tidsbasert 6-minutters gangdistanse (6MWD) ved uke 12. En statistisk signifikant økning i 6MWD ble observert i alle 3 gruppene som fikk sildenafil sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokorrigert økning i 6MWD var 45 meter ($p < 0,0001$), 46 meter ($p < 0,0001$) og 50 meter ($p < 0,0001$) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig.. Det var ingen signifikante forskjeller i effekt mellom sildenafildosene. Hos pasienter med baseline 6MWD på < 325 meter ble det sett en økt effekt med høyere doser

(placebokorrigerte forbedringer på 58 meter, 65 meter og 87 meter for doser på henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig).

Da det ble analysert etter WHO funksjonsklasse, ble det observert en signifikant økning i 6MWD i dosegruppen med 20 mg. For klasse II og III ble det observert en placebokorrigert økning på henholdsvis 49 meter (p = 0,0007) og 45 meter (p = 0,0031).

Økning i 6MWD var tydelig etter 4 ukers behandling og denne effekten ble opprettholdt etter uke 8 og 12. Resultatene var generelt sammenfallende hos subgruppene når det gjelder etiologi (primær pulmonal arteriell hypertensjon og pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med bindevevssykdom), WHO funksjonsklasse, kjønn, etnisitet, lokalisering, gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) og pulmonal vaskulær resistens-indeks (PVRI).

Pasienter på alle sildenafildosene oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) og pulmonal vaskulær resistens (PVR) sammenlignet med de som fikk placebo. Placebokontrollerte behandlingseffekter med mPAP var - 2,7 mm Hg (p=0,04), -3,0 mm Hg (p = 0,01) og -5,1 mm Hg (p = < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Placebokorrigerte behandlingseffekter med PVR var -178 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0051), -195 dyn.sek/cm^5 (p = 0,0017) og -320 dyn.sek/cm^5 (p < 0,0001) for henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig. Prosentvis reduksjon i PVR (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) ved uke 12 for sildenafil 20 mg, 40 mg og 80 mg tre ganger daglig var proporsjonalt større enn reduksjon i systemisk vaskulær resistens (SVR) (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Revatios effekt på mortalitet er ukjent.

En større andel av pasientene på hver av sildenafildosene (dvs. 28 %, 36 % og 42 % av personene som fikk henholdsvis 20 mg, 40 mg og 80 mg sildenafil tre ganger daglig) viste en forbedring på minst én WHO funksjonsklasse ved uke 12, sammenlignet med placebo (7 %). Respektive oddsratioer var 2,92 (p = 0,0087), 4,32 (p = 0,0004) og 5,75 (p < 0,0001).

Langtids-overlevelsesdata i behandlingsnaiv populasjon
Pasienter innrullert i pivotalstudien var berettiget til å bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 87 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt ble 207 pasienter behandlet med Revatio i pivotalstudien, og deres langtids- overlevelsesstatus ble bestemt for et minimum på 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meier-estimater på 1, 2 og 3 års overlevelse henholdsvis 96 %, 91 % og 82 %. Overlevelse hos pasienter i WHO funksjonsklasse II ved baseline ved 1, 2 og 3 år var henholdsvis 99 %, 91 % og 84 %, og for pasienter i WHO funksjonsklasse III ved baseline, henholdsvis 94 %, 90 % og 81 %.

Effekt hos voksne pasienter med PAH (ved samtidig bruk med epoprostenol)
En randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført med 267 pasienter med PAH. Disse var stabilisert på intravenøs epoprostenol. PAH-gruppen inkluderte de pasienter som hadde primær pulmonal arteriell hypertensjon (212/267, 79 %) og PAH assosiert med bindevevssykdom (55/267, 21 %). De fleste pasientene var i WHO funksjonsklasse II (68/267, 26 %) eller III (175/267, 66 %). Færre pasienter var i klasse I (3/267, 1 %) eller IV (16/267, 6 %) ved baseline, og for noen få pasienter (5/267, 2 %) var WHO funksjonsklasse ukjent. Pasientene ble randomisert til placebo eller sildenafil (i en fast titrering som startet med 20 mg, til 40 mg og så 80 mg tre ganger daglig, som tolerert), i kombinasjon med intravenøs epoprostenol.

Det primære effekt-endepunktet var endring fra baseline i 6-minutters gangdistanse ved uke 16. Det var en statistisk signifikant fordel av sildenafil, sammenliknet med placebo, i 6-minutters gangdistanse. En gjennomsnittlig placebokorrigert økning i gangdistanse på 26 meter ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: 10,8, 41,2) (p=0,0009). For pasienter med en gangdistanse ved baseline på ≥325 meter, var behandlingseffekten 38,4 meter i favør av sildenafil. For pasienter med en gangdistanse ved baseline på <325 meter, var behandlingseffekten 2,3 meter i favør av placebo. For pasienter med primær PAH, var behandlingseffekten 31,1 meter sammenliknet med 7,7 meter for pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom. Sett i lys av det begrensede

undersøkelsesmaterialet, kan forskjellen i resultater mellom disse randomiseringssubgruppene skyldes tilfeldigheter.

Pasienter som fikk sildenafil oppnådde en statistisk signifikant reduksjon i gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP) sammenliknet med de som fikk placebo. En gjennomsnittlig placebokorrigert behandlingseffekt på -3,9 mmHg ble observert i favør av sildenafil (95 % CI: -5,7, -2.1) (p=0,00003). Tid til klinisk forverring var et sekundært endepunkt, definert som tiden fra randomisering til første tilfelle av en klinisk forverrende hendelse (død, lungetransplantasjon, oppstart med bosentan-behandling, eller klinisk forverring som krevde en endring i epoprostenol-behandling). Behandling med sildenafil forsinket tiden til klinisk forverring ved PAH signifikant, sammenlignet med placebo (p=0,0074). 23 pasienter (17,6 %) i placebogruppen opplevde klinisk forverring, sammenlignet med 8 pasienter i sildenafilgruppen (6,0 %).

Langtids overlevelsesdata i bakgrunnsstudien med epoprostenol
Pasienter som ble inkludert i studien hvor epoprostenol var tilleggsbehandling, kunne bli med i en åpen, indikasjonsutvidende langtidsstudie. Ved 3 år fikk 68 % av pasientene en dose på 80 mg tre ganger daglig. Totalt 134 pasienter ble behandlet med Revatio i den første studien, og deres langtids overlevelsesratio ble bestemt i minimum 3 år. I denne populasjonen var Kaplan-Meyer-estimat for overlevelse ved år 1, 2 og 3 henholdsvis 92 %, 81 % and 74 %.

Effekt og sikkerhet hos voksne pasienter med PAH (ved bruk i kombinasjon med bosentan)
En randomisert, dobbeltblind, placebo-kontrollert studie ble utført med 103 klinisk stabile pasienter med PAH (WHO FC II og III) som hadde fått bosentanbehandling i minst tre måneder. PAH-pasientene inkluderte de med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. Pasienter ble randomisert til placebo eller sildenafil (20 mg tre ganger daglig) i kombinasjon med bosentan (62,5–125 mg to ganger daglig). Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline ved uke 12 i 6MWD. Resultatene indikerer at det ikke er noen signifikant forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline ved 6MWD mellom sildenafil (20 mg tre ganger daglig) og placebo (henholdsvis 13,62 m (95 % KI: -3,89 til 31,12) og 14,08 m (95 % KI: -1,78 til 29,95)).

Forskjeller i 6MWD ble observert mellom pasienter med primær PAH og PAH assosiert med bindevevssykdom. For pasienter med primær PAH (67 pasienter) var gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis 26,39 m (95 % KI: 10,70 til 42,08) og 11,84 m (95 % KI: -8,83 til 32,52) for sildenafil- og placebogruppen. For pasienter med PAH assosiert med bindevevssykdom (36 pasienter) var imidlertid gjennomsnittlig endring fra baseline henholdsvis -18,32 m (95 % KI: -65,66 til 29,02) og 17,50 m (95 % KI: -9,41 til 44,41) for sildenafil- og placebogruppen.

Totalt sett var bivirkningene generelt like mellom de to behandlingsgruppene (sildenafil pluss bosentan vs. bosentan alene), og konsistente i forhold til den kjente sikkerhetsprofilen for sildenafil når brukt som monoterapi (se pkt. 4.4 og 4.5).

Effekter på dødelighet hos voksne med PAH
En studie for å undersøke effekten av ulike dosenivåer av sildenafil på dødelighet hos voksne med PAH ble utført etter observasjon av en høyere risiko for dødelighet hos pediatriske pasienter som tok en høy dose sildenafil tre ganger daglig, basert på kroppsvekt, sammenlignet med de som tok en lavere dose i langtidsforlengelsen av den pediatriske kliniske studien (se nedenfor Pediatrisk populasjon – *Pulmonal arteriell hypertensjon* – Data fra langtidsforlengelse).

Studien var en randomisert, dobbeltblindet studie med parallelle grupper med 385 voksne med PAH. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til en av tre doseringsgrupper (5 mg tre ganger daglig (fire ganger lavere enn anbefalt dose), 20 mg tre ganger daglig (anbefalt dose) og 80 mg (fire ganger høyere enn anbefalt dose)). Totalt var flertallet av personene PAH-behandlingsnaive (83,4 %). De fleste personene hadde idiopatisk PAH (71,7 %). Den vanligste WHO-funksjonsklassen var klasse III (57,7 % av personene). Alle tre behandlingsgruppene var godt balansert med hensyn til baselinedemografi for stratahistorikk for PAH-behandling og PAH-etiologi, samt kategorier for WHO-funksjonsklasse.

Dødelighetsratene var 26,4 % (n=34) for dosen 5 mg tre ganger daglig, 19,5 % (n=25) for dosen 20 mg tre ganger daglig og 14,8 % (n=19) for dosen 80 mg tre ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

Pulmonal arteriell hypertensjon

Totalt 234 personer i alderen 1 til 17 år ble behandlet i en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert, dosebestemmende studie med parallelle grupper. Personene (38 % gutter og 62 % jenter) hadde en kroppsvekt ≥ 8 kg og hadde primær pulmonal hypertensjon (PPH) [33 %], eller PAH sekundært til kongenital hjertesykdom [systemisk-til-pulmonal shunt (høyre-venstre shunt) 37 %, kirurgisk reparasjon 30 %]. I denne studien var 63 av 234 (27 %) av pasientene < 7 år gamle (sildenafil lav dose = 2, medium dose = 17, høy dose = 28, placebo = 16) og 171 av 234 (73 %) pasienter var 7 år eller eldre (sildenafil lav dose = 40, medium dose = 38, høy dose = 49 og placebo = 44). De fleste personene var i WHO funksjonsklasse I (75/234, 32 %) eller II (120/234, 51 %) ved baseline; færre pasienter var klasse III (35/234, 15 %) eller IV (1/234, 0,4 %). Noen få pasienter (3/234, 1,3 %) hadde ukjent WHO funksjonsklasse.

Pasientene var naive med hensyn til spesifikk PAH-behandling og bruk av prostacyklin, prostacyklin-analoger og endotelinreseptorantagonister var ikke tillatt i studien. Det var heller ikke supplement av arginin, nitrater, alfablokkere og potente hemmere av CYP450 3A4.

Det primære målet med studien var å vurdere effekten av en 16 ukers kontinuerlig behandling med oral sildenafil hos pediatriske personer til å bedre arbeidskapasiteten målt ved kardiopulmonal aktivitetstest (CPET) hos personer som var så langt utviklet at de kunne utføre testen (n = 115). Sekundære endepunkter inkluderte hemodynamisk monitorering, vurdering av symptomer, WHO funksjonsklasse, forandring av bakgrunnsbehandling og målinger av livskvalitet.

Personene ble fordelt på en av tre sildenafil behandlingsgrupper, hvor lave (10 mg), medium (10-40 mg) eller høye (20-80 mg) doseregimer med Revatio ble gitt tre ganger daglig, eller placebo. De faktiske dosene som ble administrert innen en gruppe var avhengig av kroppsvekten (se pkt. 4.8). Andelen personer som fikk støttemedisin ved baseline (antikoagulantia, digoksin, kalsiumkanalblokkere, diuretika og /eller oksygen) var tilsvarende i den kombinerte gruppen som fikk sildenafilbehandling (47,7 %) og gruppen som fikk placebobehandling (41,7 %).

Det primære endepunktet var prosentvis endring i maksimum VO_2, korrigert for placebo, fra baseline til uke 16 vurdert ved hjelp av CPET i de kombinerte dosegruppene (Tabell 2). Totalt 106 av 234 (45 %) personer var evaluerbare for CPET, noe som utgjorde barn ≥ 7 år og de som var utviklingsmessig i stand til å utføre testen. Barn < 7 år (kombinert sildenafildose = 47, placebo = 16) var kun evaluerbare for de sekundære endepunktene. Gjennomsnittsverdier for baseline maksimum oksygenvolum konsumert (VO_2) var sammenlignbare på tvers av gruppene med sildenafilbehandling (17,37 til 18,03 ml/kg/min) og svakt høyere for gruppen med placebobehandling (20,02 ml/kg/min). Resultatene fra hovedanalysen (kombinerte dosegrupper versus placebo) var ikke statistisk signifikante (p = 0,056) (se Tabell 2). Den estimerte forskjellen mellom medium sildenafildose og placebo var 11,33 % (95 % KI: 1,72 til 20,94) (se Tabell 2).

Tabell 2: Placebokorrigert forandring i % fra baseline i maksimum VO_2 ved aktiv behandlingsgruppe

Behandlingsgruppe	Estimert forskjell	95 % konfidensintervall
Lav dose (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Medium dose (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Høy dose (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Kombinerte dosegrupper (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 for placebogruppen
Estimatene er basert på ANCOVA med justeringer for kovariatene baseline maksimum VO_2, etiologi og vektgruppe

Doserelaterte forbedringer ble observert med pulmonal vaskulær resistens indeks (PVRI) og gjennomsnittlig pulmonalt arterielt trykk (mPAP). Gruppene med medium og høy dose sildenafil viste begge en reduksjon i PVRI sammenlignet med placebo på henholdsvis 18 % (95 % KI: 2 % til 32 %) og 27 % (95 % KI: 14 % til 39 %), mens gruppen med lav dose ikke viste signifikant forskjell fra placebo (forskjell på 2 %). Gruppene med medium og høy dose med sildenafil fremviste mPAP forandringer fra baseline sammenlignet med placebo på henholdsvis -3,5 mmHg (95 % KI: -8,9, 1,9) og -7,3 mmHg (95 % KI: -12,4, -2,1), mens gruppen med den lave dosen viste liten forskjell fra placebo (forskjell på 1,6 mmHg). Forbedringer av hjerteindeks ble observert i alle tre gruppene med sildenafil sammenlignet med placebo på henholdsvis 10 %, 4 % og 15 % for lav, medium og høy dosegruppe.

Signifikante forbedringer i funksjonsklasse ble kun vist hos personer som fikk høy dose med sildenafil sammenlignet med placebo. Odds ratio for gruppene med lav, medium og høy dose med sildenafil sammenlignet med placebo var henholdsvis 0,6 (95 % KI: 0,18, 2,01), 2,25 (95 % KI: 0,75, 6,69) og 4,52 (95 % KI: 1,56, 13,10).

Data fra langtids forlengelse
Av de 234 pediatriske pasientene som ble behandlet i den placebo-kontrollerte korttidsstudien, gikk 220 pasienter over i langtids forlengelsesstudien. De som var i placebogruppen i korttidsstudien, ble randomisert på nytt til behandling med sildenafil; de som veide ≤ 20 kg gikk over i grupper med medium eller høy dose (1:1), mens de som veide > 20 kg gikk over i grupper med lav, medium eller høy dose (1:1:1). Av totalt 229 personer som fikk sildenafil, var det 55, 74 og 100 personer i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose. På tvers av korttids- og langtidsstudien varierte den totale behandlingsvarigheten for enkeltpersoner, fra start av den dobbeltblindede studien, fra 3 til 3129 dager. For sildenafilgruppen var median behandlingsvarighet 1696 dager (ekskludert de 5 personene som fikk placebo i den dobbeltblinde studien og som ikke ble inkludert i langtids forlengelsesstudien).

Kaplan-Meier-estimat av overlevelse ved 3 år hos pasienter med vekt > 20 kg ved baseline var 94 %, 93 % og 85 % for pasienter i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose. For pasienter med vekt ≤ 20 kg ved baseline, var estimert overlevelse 94 % og 93 % for pasienter i gruppene med henholdsvis medium og høy dose (se pkt. 4.4 og 4.8).

I løpet av studien ble det rapportert om totalt 42 dødsfall, enten under behandling eller rapportert som en del av oppfølging av overlevelse. 37 dødsfall inntraff før Data Monitoring Committee (DMC) bestemte at pasientene skulle nedtitreres til en lavere dose, basert på en observert ubalanse i mortalitet med økende doser av sildenafil. Blant disse 37 dødsfallene, var antallet (%) dødsfall 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) og 22/100 (22 %) i gruppene med henholdsvis lav, medium og høy dose sildenafil. Siden ble det rapportert om ytterligere 5 dødsfall. Dødsårsakene var relatert til pulmonal arteriell hypertensjon (PAH). Høyere doser enn anbefalte doser skal ikke brukes hos pediatriske pasienter med PAH (se pkt. 4.2 og 4.4).

Maksimum VO_2 ble vurdert ett år etter starten av den placebokontrollerte studien. Av de pasientene som ble behandlet med sildenafil og som var utviklingsmessig i stand til å utføre CPET, hadde 59/114 personer (52 %) ikke vist noen nedgang i maksimum VO_2 fra oppstart med sildenafil. Tilsvarende hadde 191 av 229 personer (83 %) som fikk sildenafil, enten beholdt eller forbedret sin WHO funksjonsklasse ved ett års vurdering.

Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte

En randomisert, dobbeltblindet, toarmet, placebokontrollert parallellgruppestudie ble utført på 59 nyfødte med persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN) eller hypoksisk respirasjonssvikt (HRF) og risiko for PPHN med oksygeneringsindeks (OI) >15 og <60. Det primære målet var å evaluere effekt og sikkerhet av i.v. sildenafil i kombinasjon med inhalert nitrogenoksid (iNO), sammenlignet med iNO alene.

De koprimære endepunktene var forekomst av behandlingssvikt, definert som behov for ytterligere behandling rettet mot PPHN, behov for ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO) eller dødfall under studien, og varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel for pasienter uten behandlingssvikt. Forskjellen i forekomst av behandlingssvikt var ikke statistisk signifikant mellom de to behandlingsgruppene (henholdsvis 27,6 % og 20,0 % i iNO + i.v. sildenafil-gruppen og iNO + placebo-gruppen). For pasienter uten behandlingssvikt var gjennomsnittlig varighet av iNO-behandling etter igangsetting av i.v. studielegemiddel den samme, ca. 4,1 dager, for de to behandlingsgruppene.

Behandlingsrelaterte bivirkninger og alvorlige bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 22 (75,9 %) og 7 (24,1 %) personer i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og hos 19 (63,3 %) og 2 (6,7 %) personer i iNO + placebo-gruppen. De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene var hypotensjon (8 [27,6 %] personer), hypokalemi (7 [24,1 %] personer), anemi og legemiddelabstinenssyndrom (4 [13,8 %] personer hver) og bradykardi (3 [10,3 %] personer) i iNO + i.v. sildenafil-behandlingsgruppen og pneumothorax (4 [13,3 %] personer), anemi, ødem, hyperbilirubinemi, økt C-reaktivt protein og hypotensjon (3 [10,0 %] personer hver) i iNO + placebo-behandlingsgruppen (se pkt. 4.2).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Sildenafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon oppnås mellom 30 og 120 minutter (median 60 minutter) etter peroral fastende dosering. Den gjennomsnittlig absolutte biotilgjengelighet er 41 % (25-63 %). Etter oral dosering av sildenafil tre ganger daglig øker AUC og C_{max} proporsjonalt med dose over den anbefalte doseskala 20-40 mg. Etter oral dosering av 80 mg sildenafil tre ganger daglig, er mer enn doseproporsjonal økning av plasmanivåer til sildenafil observert. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon var oral biotilgjengelighet av sildenafil etter 80 mg tre ganger daglig gjennomsnittlig 43 % (90 % CI: 27 % - 60 %) høyere sammenlignet med lavere doser.

Når sildenafil ble tatt sammen med mat, ble absorpsjonshastigheten redusert med gjennomsnittlig forsinkelse i T_{max} på 60 min og gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 29 %, men omfang av absorpsjon var ikke signifikant påvirket (AUC minsket med 11 %).

Distribusjon
Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state (Vss) for sildenafil er 105 l, noe som indikerer distribusjon til vev. Etter orale doser på 20 mg tre ganger daglig blir den maksimale totale plasmakonsentrasjon av sildenafil ved steady state i gjennomsnitt ca 113 nanogram/ml. Sildenafil og dets viktigste sirkulerende N-desmetylmetabolitt, er ca. 96 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total legemiddelkonsentrasjon.

Biotransformasjon
Sildenafil elimineres hovedsakelig av de hepatiske mikrosomale isoenzymer CYP3A4 (hovedvei) og CYP2C9 (mindre viktig vei). Den viktigste sirkulerende metabolitt kommer fra N-demetylering av sildenafil. Denne metabolitt har en selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som er lik den for sildenafil, og en *in vitro* aktivitet overfor PDE5 på ca. 50 % av modersubstansen. N-desmetyl-metabolitten metaboliseres videre, med en terminal halveringstid på ca. 4 timer. Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon er plasmakonsentrasjoner av N-desmetyl metabolitten ca. 72 % av sildenafil etter 20 mg tre ganger daglig dose (oversatt til 36 % bidrag til den farmakologiske effekten av sildenafil). Den påfølgende virkning på effekt er ukjent.

Eliminasjon
Total clearance av sildenafil er 41 l/time hvilket medfører en terminal halveringstid på 3-5 timer. Etter enten oral eller intravenøs administrering utskilles sildenafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 80 % av administrert peroral dose) og i mindre utstrekning i urinen (ca. 13 % av administrert peroral dose).

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Eldre
Friske frivillige eldre (65 år eller eldre) hadde redusert clearance av sildenafil, hvilket resulterte i ca. 90 % høyere plasmakonsentrasjoner av sildenafil og den aktive N-desmetylmetabolitten sammenlignet med konsentrasjonene hos yngre friske frivillige (18-45 år). Tilsvarende økning i plasmakonsentrasjonen av fritt sildenafil var ca. 40 % p.g.a. aldersbetingede forskjeller i plasmaproteinbinding.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos frivillige med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance = 30-80 ml/min) var farmakokinetikken for sildenafil ved en enkel peroral dose på 50 mg ikke endret. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min), var clearance av sildenafil redusert, hvilket medførte gjennomsnittlige økninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100 % og 88 % sammenlignet med frivillige i samme aldersgrupper uten nedsatt nyrefunksjon. Dessuten økte AUC og C_{max} signifikant med henholdsvis 200 % og 79 % for N-desmetyl-metabollitten hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Hos frivillige med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh klasse A og B), var sildenafils clearance redusert, hvilket medførte økning i AUC (85 %) og C_{max} (47 %) sammenlignet med frivillige i samme aldersgruppe uten nedsatt leverfunksjon. I tillegg økte AUC og C_{max} verdiene av N-desmetyl metabolitten med henholdsvis 154 % og 87 %, hos pasienter med cirrhose sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Sildenafils farmakokinetikk har ikke vært studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Populasjonsfarmakokinetikk
Hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, er gjennomsnittlig steady state konsentrasjoner 20-50 % høyere enn det undersøkte dosespekteret på 20-80 mg tre ganger daglig sammenlignet med friske frivillige. Det var en dobling av C_{min} sammenlignet med friske frivillige. Begge funn viser en lavere clearance og/eller en høyere oral biotilgjengelighet for sildenafil hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Analyser av den farmakokinetiske profilen til sildenafil hos pasienter som var involvert i de pediatriske kliniske utprøvingene, har vist at kroppsvekt er en god prediktor for legemiddeleksponering hos barn. Halveringstiden for plasmakonsentrasjonen av sildenafil ble estimert til å variere fra 4,2 til 4,4 timer med en variasjon i kroppsvekt på 10 til 70 kg, og det ble ikke vist forskjeller som kunne være klinisk relevante. C_{maks} etter en enkelt dose med 20 mg sildenafil administrert oralt ble estimert til 49, 104 og 165 nanogram/ml for pasienter på henholdsvis 70, 20 og 10 kg. C_{maks} etter en enkelt dose med 10 mg sildenafil administrert oralt ble estimert til 24, 53 og

85 nanogram/ml for pasienter på henholdsvis 70, 20 og 10 kg. T_{maks} ble estimert ved ca. 1 time og var nærmest uavhengig av kroppsvekt.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotteunger som pre- og postnatalt ble behandlet med 60 mg/kg sildenafil, var antallet i kullet lavt. Det ble sett redusert vekt hos rotteungene på dag 1 og lavere overlevelse etter 4 dager ved eksponering av ca. 50 ganger den forventede dose brukt til mennesker med 20 mg 3 ganger daglig. Effekter i ikke-kliniske studier ble observert ved eksponering med mer enn maksimal dose brukt til mennesker og indikerer liten relevans i klinisk bruk.

Det ble ikke sett bivirkninger, med mulig klinisk relevans, hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer som ikke også er observert i kliniske studier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Hjelpestoffer

Pulver til mikstur, suspensjon:
Sorbitol (E420)
Sitronsyre, vannfri
Sukralose
Natriumsitrat (E331)
Xantangummi
Titandioksid (E171)
Natriumbenzoat (E211)
Silika, kolloidal vannfri

Druesmak:
Maltodekstrin
Druejuicekonsentrat
Akasiagummi
Ananasjuicekonsentrat
Sitronsyre, vannfri
Naturlig smakstilsetning

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering er miksturen stabil i 30 dager.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Pulver
Oppbevares ved høyst 30 ºC.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Mikstur, suspensjon
Oppbevares ved høyst 30 ºC eller i kjøleskap (2 ºC til 8 ºC). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5. Emballasje (type og innhold)

En 125 ml ugjennomskinnelig glassflaske (med polypropylen skrukork) inneholder 32,27 g pulver til miksur, suspensjon.

Etter rekonstituering inneholder flasken 112 ml mikstur, suspensjon, hvorav 90 ml er ment for dosering og administrasjon.

Pakningsstørrelse: 1 flaske

Hver pakning inneholder også et polypropylen målebeger (gradert for å måle opp 30 ml), en polypropylen doseringssprøyte (3 ml) med high-density polyethylene (HDPE) stempel, samt en low-density polyethylene (LDPE) adapter til å sette på flasken.

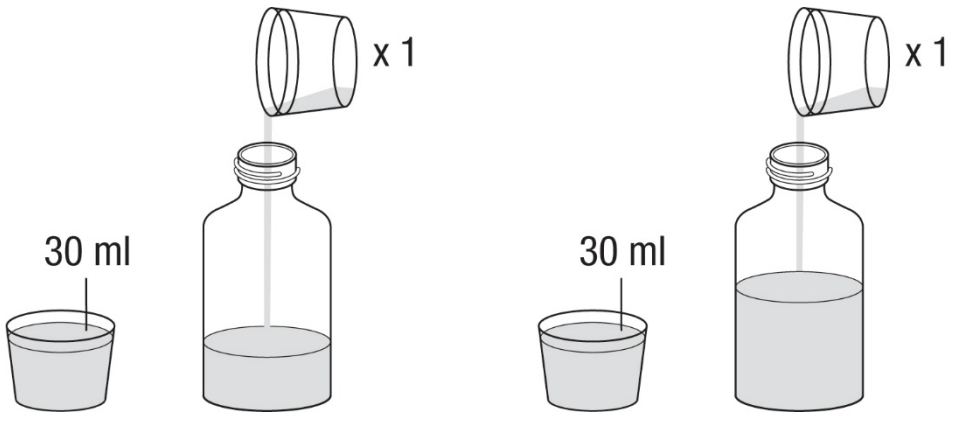
6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Det anbefales at en farmasøyt rekonstituerer Revatio mikstur, suspensjon før dispensering til pasienten.

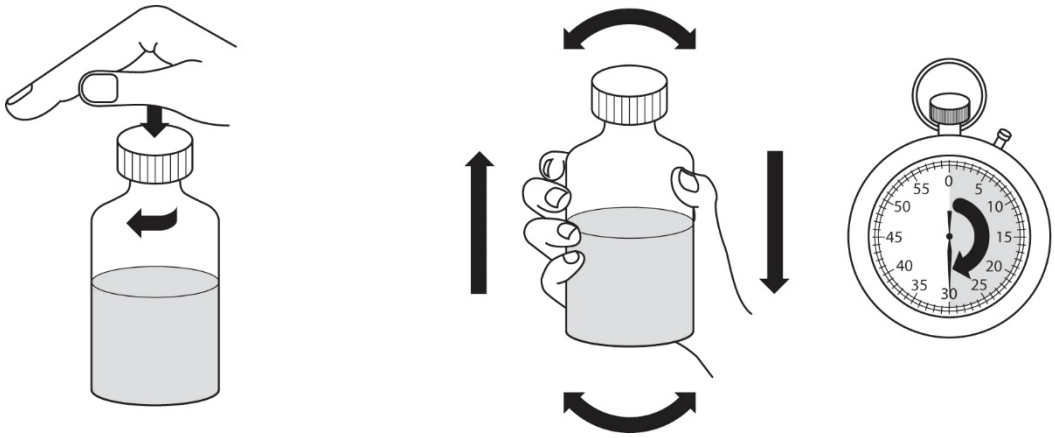
Instruksjoner for rekonstituering
Merk: Et totalvolum på 90 ml (3×30 ml) vann skal brukes til å rekonstituere innholdet i flasken, uavhengig av dosen som skal tas.

1. Bank på flasken for å løsne pulveret.
2. Fjern korken.
3. Mål opp 30 ml vann ved å fylle målebegeret (som er inkludert i pakningen) opp til den markerte linjen. Tilsett vannet til flasken. Bruk begeret til å måle opp ytterligere 30 ml vann og tilsett dette til flasken (figur 1).



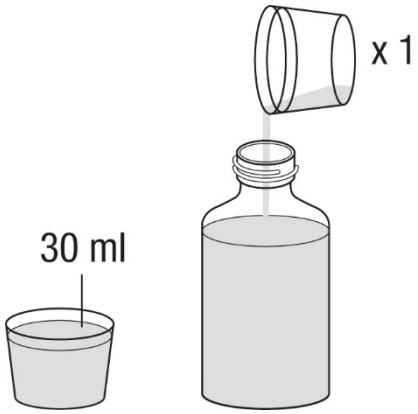
figur 1

4. Sett korken tilbake på flasken og rist kraftig i minimum 30 sekunder (figur 2).



figur 2

5. Fjern korken.
6. Bruk målebegeret til å måle opp ytterligere 30 ml vann, og tilsett vannet til flasken. Tilsett alltid totalt 90 ml (3×30 ml) vann, uavhengig av hvilken dose som skal tas (figur 3).



figur 3

7. Sett korken tilbake på flasken og rist kraftig i minimum 30 sekunder (figur 4).

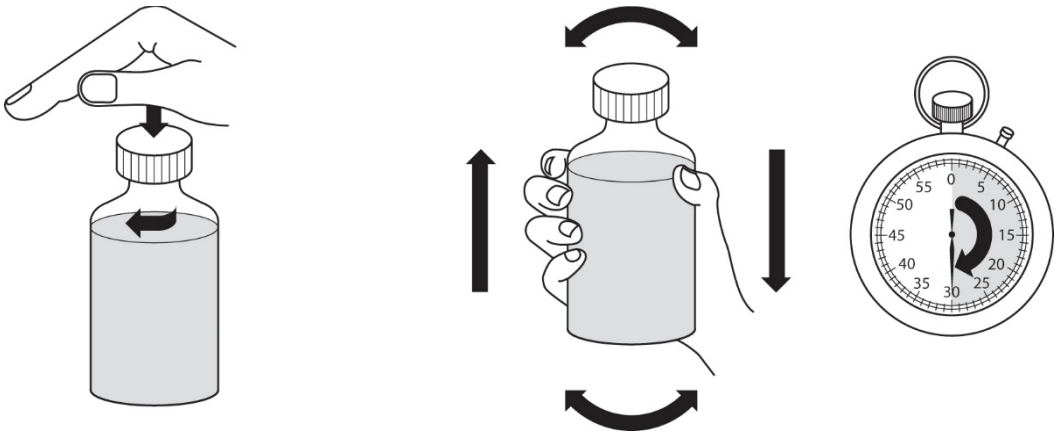
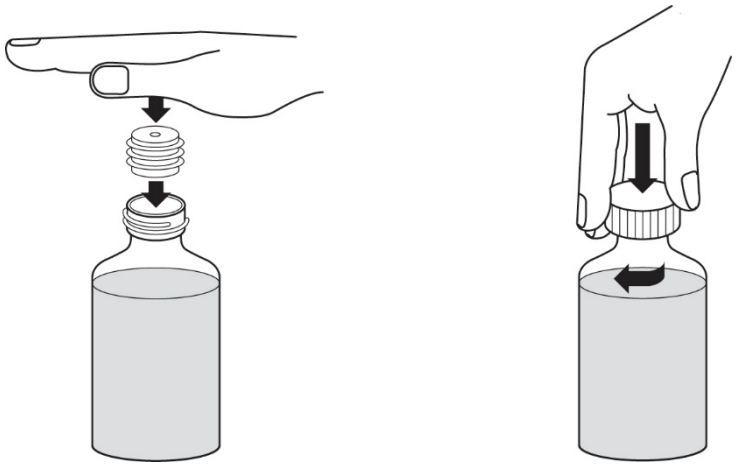


figure 4

8. Fjern korken.

9. Press flaskeadapteren inn i flaskehalsen (som vist i figur 5 nedenfor). Adapteren gjør det mulig å fylle doseringssprøyten med legemiddel fra flasken. Sett korken tilbake på flasken.

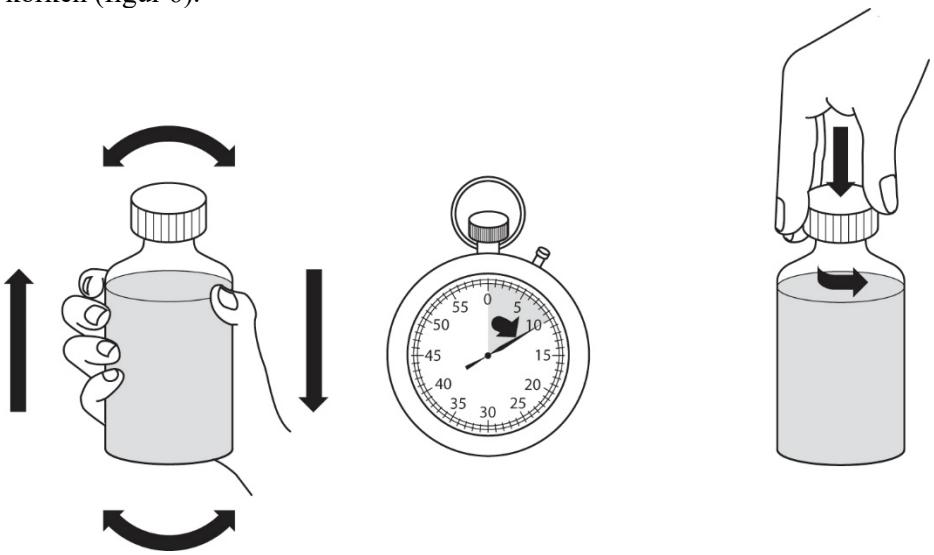


figur 5

10. Når pulveret rekonstitueres, fås en hvit mikstur, suspensjon med druesmak. Skriv utløpsdato for ferdig tilberedt mikstur på flaskens etikett (holdbarhet for ferdig tilberedt mikstur er 30 dager etter dato for rekonstituering). Ubrukt mikstur skal kasseres eller leveres til apoteket etter denne datoen.

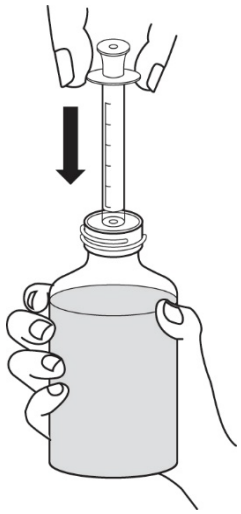
Bruksanvisning

1. Rist den lukkede flasken med ferdig tilberedt mikstur kraftig i minimum 10 sekunder før bruk. Fjern korken (figur 6).



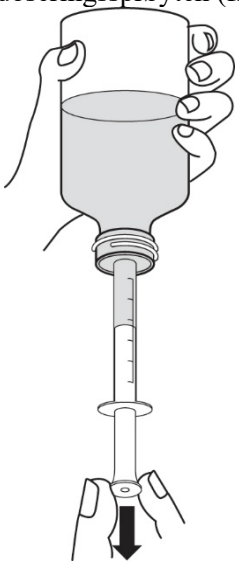
figur 6

2. Når flasken står oppreist, på en rett flate, settes spissen på doseringssprøyten inn i adapteren (figur 7).



figur 7

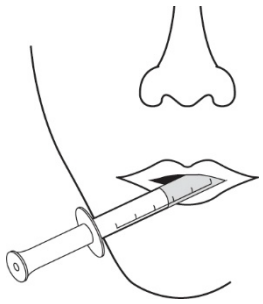
3. Snu flasken opp ned mens doseringssprøyten holdes på plass. Trekk stempelet på sprøyten sakte tilbake til tallet som markerer dosen som skal tas (1 ml mikstur gir 10 mg dose, 2 ml mikstur gir 20 mg dose). For å måle dosen nøyaktig skal øverste kant på sprøytestempelet være på linje med det relevante graderingsmerket på doseringssprøyten (figur 8).



figur 8

4. Hvis det oppstår store bobler skal stempelet presses sakte tilbake i sprøyten. Dette vil føre legemidlet tilbake i flasken. Gjenta punkt 3.
5. Snu flasken tilbake i oppreist stilling mens doseringssprøyten fortsatt sitter i. Fjern doseringssprøyten fra flasken.

6. Stikk spissen av doseringssprøyten inn i munnen. Hold spissen på doseringssprøyten mot innsiden av kinnet. Trykk SAKTE ned stempelet på doseringssprøyten. Sprut ikke ut legemidlet for raskt. Hvis legemidlet skal gis til et barn, skal barnet sitte eller holdes oppreist før legemidlet gis (figur 9).



figur 9

7. Sett korken tilbake på flasken, med adapteren fortsatt på plass. Vask doseringssprøyten som angitt nedenfor.

Vask og oppbevaring av doseringssprøyten

1. Sprøyten skal vaskes etter hver dose. Trekk stempelet ut av sprøyten og vask begge delene i vann.
2. Tørk de to delene. Sett stempelet tilbake i sprøyten. Oppbevar den på et rent og sikkert sted sammen med legemidlet.

Når legemidlet er rekonstituert, skal miksturen kun administreres ved bruk av doseringssprøyten som medfølger i hver pakning. Se pakningsvedlegget for detaljert bruksanvisning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 23. september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

20 mg filmdrasjerte tabletter, 0,8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning og 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Frankrike

20 mg filmdrasjerte tabletter og 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Ungarn

Pakningsvedlegget for legemidlet må inneholde navn og adresse til tilvirker som er ansvarlig for å frigi
den aktuelle batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsaendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringer (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE PAKNING/KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 20 mg filmdrasjerte tabletter
sildenafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg sildenafil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

90 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
300 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revatio 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 20 mg tabletter
sildenafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 0,8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
sildenafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske inneholder 0,8 mg sildenafil (som sitrat). Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 12,5 ml (10 mg sildenafil som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder glukose og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass à 10 mg/12,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revatio 0,8 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 0,8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
sildenafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml injeksjonsvæske inneholder 0,8 mg sildenafil (som sitrat). Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 12,5 ml (10 mg sildenafil som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder glukose og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass à 10 mg/12,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
sildenafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter utblanding inneholder én flaske 1,12 g sildenafil (som sitrat) med et totalvolum på 112 ml.
Hver ml utblandet mikstur inneholder 10 mg sildenafil (som sitrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer er sorbitol (E420) og natriumbenzoat (E211).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon
1 flaske
1 adapter til å sette på flasken, 1 målebeger og 1 doseringssprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Rist flasken godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Instruksjoner for utblanding:
Bank på flasken for å løsne pulveret og ta av korken.
Tilsett **totalt** 90 ml vann (3 x 30 ml), **følg pakningsvedlegget nøye**, sørg for at flasken ristes godt etter tilsetting av 60 ml vann og resterende 30 ml. Fjern korken på nytt og press flaskeadapteren inn i flaskehalsen. Holdbarhet for ferdig utblandet mikstur er 30 dager.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter utblanding: Oppbevares ved høyst 30 ºC eller i kjøleskap ved 2 ºC til 8 ºC. Skal ikke fryses. Gjenværende mikstur skal kasseres 30 dager etter utblanding.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Revatio 10 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
sildenafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Etter utblanding inneholder én flaske 1,12 g sildenafil (som sitrat) med et totalvolum på 112 ml.
Hver ml utblandet mikstur inneholder 10 mg sildenafil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer er sorbitol (E420) og natriumbenzoat (E211).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Rist flasken godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Instruksjoner for utblanding:
Bank på flasken for å løsne pulveret og ta av korken.
Tilsett **totalt** 90 ml vann (3 x 30 ml), **følg pakningsvedlegget nøye**, sørg for at flasken ristes godt etter tilsetting av 60 ml og resterende 30 ml. Fjern korken på nytt og press flaskeadapteren inn i flaskehalsen. Holdbarhet for ferdig utblandet mikstur er 30 dager.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Etter utblanding: Oppbevares ved høyst 30 ºC eller i kjøleskap ved 2 ºC til 8 ºC. Skal ikke fryses. Gjenværende mikstur skal kasseres 30 dager etter utblanding..

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN ELLER LOGOEN TIL INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Upjohn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/318/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Revatio 20 mg filmdrasjerte tabletter
sildenafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Revatio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revatio
3. Hvordan du bruker Revatio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revatio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Revatio er og hva det brukes mot

Revatio inneholder virkestoffet sildenafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere.
Revatio senker blodtrykket i lungene ved å utvide blodårene i lungene.
Revatio brukes til å behandle voksne og barn og ungdom fra 1 til 17 år med høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon).

2. Hva du må vite før du bruker Revatio

Bruk ikke Revatio

- dersom du er allergisk overfor sildenafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- hvis du tar legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av brystsmerter (eller ”angina pectoris”). Revatio kan forårsake en alvorlig økt effekt av disse legemidlene. Informer legen din om du bruker noen av disse legemidlene. Hvis du ikke er sikker, spør legen eller på apoteket.

- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Revatio er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.
- dersom du nylig har hatt slag, hjerteinfarkt eller dersom du har en alvorlig leversykdom eller svært lavt blodtrykk (<90/50 mmHg).

- dersom du tar legemidler for å behandle soppinfeksjoner, som ketokonazol eller itrakonazol, eller legemidler som inneholder ritonavir (til behandling av HIV).

- dersom du noen gang har hatt synstap på grunn av problemer med blodtilførsel til en nerve i øyet, såkalt non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege før du bruker Revatio dersom du
- har en sykdom som skyldes blokkering eller innsnevring av en vene i lungene, i stedet for blokkering eller innsnevring av en arterie.
- har et alvorlig hjerteproblem.
- har et problem med hjertekamrene (som pumper blod).
- har høyt blodtrykk i blodårene i lungene.
- har lavt blodtrykk ved hvile.
- mister store mengder kroppsvæsker (dehydrering), noe som kan inntreffe når du svetter mye eller ikke drikker nok væske. Dette kan skje dersom du er syk og har feber, kaster opp eller har diaré.
- har en sjelden arvelig øyesykdom (*retinitis pigmentosa*).
- har unormale røde blodceller (sigdcelleanemi), blodkreft (leukemi), benmargskreft (multippelt myelom), eller hvilken som helst sykdom i eller deformitet av penis.
- har aktivt magesår eller har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. hemofili) eller problemer med neseblødning.
- bruker legemidler mot erektil dysfunksjon (impotens).

Ved bruk til behandling av mannlig erektil dysfunksjon (ED) er følgende bivirkninger på synet rapportert ved bruk av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med ukjent hyppighet: Delvis, plutselig, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av synet på ett eller begge øyne.
Dersom du opplever plutselig reduksjon eller tap av synet, **må du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart** (se også avsnitt 4).

Langvarige og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn etter inntak av sildenafil. Dersom en ereksjon vedvarer i mer enn 4 timer, **må du slutte å ta Revatio og oppsøke lege umiddelbart** (se også pkt. 4).

Spesielle hensyn til pasienter med nyre- eller leverproblemer
Fortell legen om du har nyre- eller leverproblemer, da det kan bli nødvendig med justering av dosen din.

Barn
Revatio skal ikke gis til barn under 1 år.

Andre legemidler og Revatio
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- Legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av angina pectoris eller ”brystsmerter” (se avsnitt 2. Før du bruker Revatio).
- Snakk med lege eller farmasøyt dersom du allerede bruker riociguat.
- Behandling for pulmonal hypertensjon (for eksempel bosentan, iloprost).
- Legemidler som inneholder Johannesurt (urtepreparat), rifampicin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital (brukes blant annet til å behandle epilepsi).
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin), selv om disse ikke resulterte i noen uønsket effekt.
- Legemidler som inneholder erytromycin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika som brukes til behandling av visse bakterieinfeksjoner), sakinavir (til behandling av HIV), eller nefazodon (til behandling av depresjon), da det kan være nødvendig å justere dosen din.

- Alfablokker (for eksempel doksazosin) for behandling av høyt blodtrykk eller prostataproblemer, siden kombinasjonen av disse to legemidlene kan resultere i at blodtrykket ditt blir lavt (for eksempel svimmelhet, ørhet).
- Legemidler som inneholder sakubitril/valsartan, som brukes til behandling av hjertesvikt.

Inntak av Revatio sammen med mat og drikke
Du bør ikke drikke grapefruktjuice mens du blir behandlet med Revatio.

Graviditet og amming
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Revatio skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig.
Revatio skal ikke gis til kvinner som kan bli gravide dersom de ikke bruker sikker prevensjon.
Svært lave nivåer av Revatio passerer over i morsmelken din og forventes ikke å skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner
Revatio kan gi svimmelhet og påvirke synet. Du må derfor gjøre deg kjent med hvordan du reagerer på dette legemidlet før du kjører bil eller betjener maskiner.

Revatio inneholder laktose
Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Revatio inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Revatio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

For voksne er den anbefalte dosen 20 mg tre ganger daglig (tas med 6 til 8 timers mellomrom) tatt med eller uten mat.

Bruk hos barn og ungdom
For barn og ungdom mellom 1 år og 17 år, er den anbefalte dosen enten 10 mg 3 ganger daglig for barn og ungdom som veier 20 kg eller mindre (≤ 20 kg), eller 20 mg 3 ganger daglig for barn og ungdom som veier mer enn 20 kg (> 20 kg), tatt med eller uten mat. Høyere doser skal ikke brukes til barn. Dette legemidlet skal kun brukes i de tilfellene doseringen er på 20 mg 3 ganger daglig. Andre legemiddelformer vil være mer egnet å bruke til pasienter som veier 20 kg eller mindre (≤ 20 kg) og til yngre pasienter som ikke klarer å svelge tabletter.

Dersom du tar for mye av Revatio
Du skal ikke ta mer medisin enn legen din anbefaler deg.
Hvis du tar mer medisin enn det legen har forskrevet må du rådføre deg med legen din med én gang. Å ta mer Revatio enn du skal, kan øke risikoen for kjente bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Revatio
Hvis du glemmer å ta Revatio, må du ta en dose så fort du husker det. Fortsett deretter med å ta medisinen til vanlige tider. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Revatio
Brå avslutning av behandling med Revatio kan føre til at symptomene dine forverres. Du skal ikke avbryte behandlingen med Revatio dersom ikke legen ber deg om det. Legen kan gi deg beskjed om at du skal redusere dosen over et par dager før du avslutter behandlingen helt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart (se også avsnitt 2):
- dersom du opplever plutselig reduksjon eller tap av synet (hyppighet er ikke kjent)
- dersom du har en ereksjon som varer uavbrutt i mer enn 4 timer. Forlengede og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn som har tatt sildenafil (hyppighet er ikke kjent).

Voksne
Svært vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) er hodepine, ansiktsrødme, fordøyelsesbesvær, diaré og smerter i armer og bein.

Vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) inkluderte: betennelse under huden, influensaliknende symptomer, bihulebetennelse, reduksjon i antall røde blodceller (anemi), væskeretensjon, søvnproblemer, angst, migrene, skjelvinger, følelse av prikking og stikking i huden, brennende følelse, nedsatt følsomhet ved berøring, blødning i netthinnen, synsforstyrrelser, tåkesyn og følsomhet for lys, påvirkning av fargesynet, øyeirritasjon, blodskutte øyne/ røde øyne, svimmelhet, bronkitt, neseblødning, rennende nese, hoste, tett nese, magekatarr, mage- og tarmkatarr, halsbrann, hemoroider, oppblåst mage, munntørrhet, håravfall, rødhet i huden, nattesvette, muskelverk, ryggsmerte og økt kroppstemperatur.

Mindre vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 100 personer) inkluderte: redusert skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øyet, blødning fra penis, tilstedeværelse av blod i sæd og/eller i urin, samt brystforstørrelse hos menn.

Utslett og plutselig nedsatt eller tap av hørsel og redusert blodtrykk har også vært rapportert med en ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Barn og ungdom
Følgende alvorlige, vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) er rapportert: lungebetennelse, hjertesvikt, høyresidig hjertesvikt, hjerterelatert sjokk, høyt blodtrykk i lungene, brystsmerter, besvimelse, luftveisinfeksjon, bronkitt, virusinfeksjon i mage og tarm, urinveisinfeksjon og karies (tannråte).

Følgende alvorlige, mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer) ble vurdert til å være behandlingsrelaterte; allergisk reaksjon (slik som hudutslett, hevelse i ansikt, lepper og tunge, hvesing, vanskeligheter med å puste eller svelge), kramper, uregelmessig hjerterytme, redusert hørsel, kortpustethet, betennelse i fordøyelseskanalen, hvesing pga. trange luftveier.

Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) var; hodepine, oppkast, halsbetennelse, feber, diaré, influensa og neseblødning

Vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) var kvalme, større ereksjoner, lungebetennelse og rennende nese.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Revatio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revatio
- Virkestoff er sildenafil. Hver tablett inneholder 20 mg sildenafil (som sitrat).
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, kalsiumhydrogenfosfat (vannfritt), krysskarmellosenatrium (se pkt. 2 «Revatio inneholder natrium»), magnesiumstearat.
  Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), laktosemonohydrat (se pkt. 2 «Revatio inneholder laktose»), glyseroltriacetat.

Hvordan Revatio ser ut og innholdet i pakningen
Revatio filmdrasjerte tabletter er hvite med rund form. Tablettene er merket med ”PFIZER” på den ene siden og ”RVT 20” på den andre siden. Tablettene leveres i blisterpakninger som inneholder 90 tabletter, 90 x 1 tabletter i perforert endose blister og i blisterpakninger som inneholder 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker
Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederland.

Tilvirker:
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

eller

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungarn.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 52051288

България

Luxembourg/Luxemburg

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: (+356) 21 220 174

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Revatio 0,8 mg/ml injeksjonsvæske

sildenafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Revatio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Revatio gis
3. Hvordan Revatio gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Revatio skal oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Revatio er og hva det brukes mot

Revatio inneholder virkestoffet sildenafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere.
Revatio senker blodtrykket i lungene ved å utvide blodårene i lungene.
Revatio brukes til å behandle voksne med høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon).

Revatio injeksjonsvæske er en alternativ legemiddelform av Revatio for pasienter som for en periode ikke kan ta Revatio tabletter.

2. Hva du må vite før Revatio gis

Du skal ikke behandles med Revatio:

- dersom du er allergisk overfor sildenafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- hvis du tar legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av brystsmerter (eller ”angina pectoris”). Revatio kan forårsake en alvorlig økt effekt av disse legemidlene. Informer legen din om du bruker noen av disse legemidlene. Hvis du ikke er sikker, spør legen eller på apoteket.

- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Revatio er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

- dersom du nylig har hatt slag, hjerteinfarkt eller dersom du har en alvorlig leversykdom eller svært lavt blodtrykk (<90/50 mmHg).

- dersom du tar legemidler for å behandle soppinfeksjoner, som ketokonazol eller itrakonazol, eller legemidler som inneholder ritonavir (til behandling av HIV).

- dersom du noen gang har hatt synstap på grunn av problemer med blodtilførsel til en nerve i øyet, såkalt non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION).

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege før du bruker Revatio dersom du:
- har en sykdom som skyldes blokkering eller innsnevring av en vene i lungene, i stedet for blokkering eller innsnevring av en arterie.
- har et alvorlig hjerteproblem.
- har et problem med hjertekamrene (som pumper blod).
- har høyt blodtrykk i blodårene i lungene.
- har lavt blodtrykk ved hvile.
- mister store mengder kroppsvæsker (dehydrering), noe som kan inntreffe når du svetter mye eller ikke drikker nok væske. Dette kan skje dersom du er syk og har feber, kaster opp eller har diaré.
- har en sjelden arvelig øyesykdom (*retinitis pigmentosa)*.
- har unormale røde blodceller (sigdcelleanemi), blodkreft (leukemi), benmargskreft (multippelt myelom), eller hvilken som helst sykdom i eller deformitet av penis.
- har aktivt magesår eller har en blødningsforstyrrelse (som f.eks. hemofili) eller problemer med neseblødning.
- bruker legemidler mot erektil dysfunksjon (impotens).

Ved bruk til behandling av mannlig erektil dysfunksjon (ED) er følgende bivirkninger på synet rapportert ved bruk av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med ukjent hyppighet: Delvis, plutselig, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av synet på ett eller begge øyne.
Dersom du opplever plutselig reduksjon eller tap av synet, **må du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart** (se også avsnitt 4).

Langvarige og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn etter inntak av sildenafil. Dersom en ereksjon vedvarer i mer enn 4 timer, **må du slutte å ta Revatio og oppsøke lege umiddelbart** (se også pkt. 4).

Spesielle hensyn til pasienter med nyre- eller leverproblemer
Fortell legen om du har nyre- eller leverproblemer, da det kan bli nødvendig med justering av dosen din.

Barn og ungdom
Revatio skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Revatio
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler spesielt et av de følgende:

- Legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av angina pectoris eller ”brystsmerter” (se avsnitt 2. Før du bruker Revatio).
- Snakk med lege eller farmasøyt dersom du allerede bruker riociguat.
- Behandling for pulmonal hypertensjon (for eksempel bosentan, iloprost).
- Legemidler som inneholder Johannesurt (urtepreparat), rifampicin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital (brukes blant annet til å behandle epilepsi).

- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin), selv om disse ikke resulterte i noen uønsket effekt.
- Legemidler som inneholder erytromycin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika som brukes til behandling av visse bakterieinfeksjoner), sakinavir (til behandling av HIV), eller nefazodon (til behandling av depresjon), da det kan være nødvendig å justere dosen din.
- Alfablokker (for eksempel doksazosin) for behandling av høyt blodtrykk eller prostataproblemer, siden kombinasjonen av disse to legemidlene kan resultere i symptomer på lavt blodtrykk (for eksempel svimmelhet, ørhet).
- Legemidler som inneholder sakubitril/valsartan, som brukes til behandling av hjertesvikt.

Inntak av Revatio sammen med mat og drikke
Du bør ikke drikke grapefruktjuice mens du behandles med Revatio.

Graviditet og amming
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Revatio skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig.

Revatio skal ikke gis til kvinner som kan bli gravide dersom de ikke bruker sikker prevensjon.
Svært lave nivåer av Revatio passerer over i morsmelken din og forventes ikke å skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner
Revatio kan gi svimmelhet og påvirke synet. Du må derfor gjøre deg kjent med hvordan du reagerer på dette legemidlet før du kjører bil eller betjener maskiner.

3. Hvordan Revatio gis

Revatio gis som en intravenøs injeksjon og vil alltid bli gitt av lege eller sykepleier. Legen vil bestemme varigheten av behandlingen og hvor mye Revatio injeksjonsvæske du skal få hver dag, og vil følge opp tilstanden din og respons på behandlingen. Vanlig dose er 10 mg (tilsvarer 12,5 ml) tre ganger daglig.

Revatio injeksjonsvæske vil bli gitt til deg i stedet for Revatio tabletter.

Dersom du får for mye av Revatio
Dersom du er bekymret for at du kan ha fått for mye Revatio, må du snakke med legen din eller en sykepleier med én gang. Å ta mer Revatio enn du skal, kan øke risikoen for kjente bivirkninger.

Dersom en dose av Revatio blir glemt
Siden du får dette legemidlet under nøye medisinsk overvåkning, er det usannsynlig at en dose kan bli glemt. Snakk med legen din eller apoteket dersom du tror at en dose har blitt glemt. En dobbel dose skal ikke gis som erstatning for en glemt dose.

Dersom behandling med Revatio avbrytes
Brå avslutning av behandling med Revatio kan føre til at symptomene dine forverres. Legen kan redusere dosen over et par dager før du avslutter behandlingen helt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Revatio forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart (se også avsnitt 2):

- dersom du opplever plutselig reduksjon eller tap av synet (hyppighet er ikke kjent)
- dersom du har en ereksjon som varer uavbrutt i mer enn 4 timer. Forlengede og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn som har tatt sildenafil (hyppighet er ikke kjent).

Voksne

Bivirkninger som ble rapportert i en klinisk utprøving med Revatio gitt intravenøst var tilsvarende de som ble rapportert i kliniske utprøvinger med Revatio tabletter. I kliniske utprøvinger var vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) ansiktsrødme, hodepine, lavt blodtrykk og kvalme.

I kliniske utprøvinger var vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) ansiktsrødme og kvalme hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon.

I kliniske utprøvninger med Revatio tabletter var svært vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) hodepine, ansiktsrødme, fordøyelsesbesvær, diaré og smerter i armer og bein.

Vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) inkluderte: betennelse under huden, influensaliknende symptomer, bihulebetennelse, reduksjon i antall røde blodceller (anemi), væskeretensjon, søvnproblemer, angst, migrene, skjelvinger, følelse av prikking og stikking i huden, brennende følelse, nedsatt følsomhet ved berøring, blødning i netthinnen, synsforstyrrelser, tåkesyn og følsomhet for lys, påvirkning av fargesynet, øyeirritasjon, blodskutte øyne/ røde øyne, svimmelhet, bronkitt, neseblødning, rennende nese, hoste, tett nese, magekatarr, mage- og tarmkatarr, halsbrann, hemoroider, oppblåst mage, munntørrhet, håravfall, rødhet i huden, nattesvette, muskelverk, ryggsmerte og økt kroppstemperatur.

Mindre vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) inkluderte: redusert skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øyet, blødning fra penis, tilstedeværelse av blod i sæd og/eller i urin, samt brystforstørrelse hos menn.

Utslett og plutselig nedsatt eller tap av hørsel og redusert blodtrykk har også vært rapportert med ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet

5. Hvordan Revatio skal oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Revatio krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revatio
- Virkestoff er sildenafil. Hver ml med oppløsning inneholder 0,8 mg sildenafil (som sitrat). Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 10 mg sildenafil (som sitrat).
- Andre innholdsstoffer er glukose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Revatio ser ut og innholdet i pakningen
Hver pakning med Revatio injeksjonsvæske inneholder ett 20 ml klart hetteglass, som er lukket med en propp i klorbutylgummi og en aluminiumforsegling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederland

Tilvirker:
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 52051288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: (+356) 21 220 174

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France
Viatris Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel: Tel: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

sildenafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Revatio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revatio
3. Hvordan du bruker Revatio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revatio
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Revatio er og hva det brukes mot

Revatio inneholder virkestoffet sildenafil som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere.
Revatio senker blodtrykket i lungene ved å utvide blodårene i lungene.
Revatio brukes til å behandle voksne og barn og ungdom fra 1 til 17 år med høyt blodtrykk i blodårene i lungene (pulmonal arteriell hypertensjon).

2. Hva du må vite før du bruker Revatio

Bruk ikke Revatio:

- dersom du er allergisk overfor sildenafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- hvis du tar legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av brystsmerter (eller ”angina pectoris”). Revatio kan forårsake en alvorlig økt effekt av disse legemidlene. Informer legen din om du bruker noen av disse legemidlene. Hvis du ikke er sikker, spør legen eller på apoteket.

- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som Revatio er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.
- dersom du nylig har hatt slag, hjerteinfarkt eller dersom du har en alvorlig leversykdom eller svært lavt blodtrykk (<90/50 mmHg).

- dersom du tar legemidler for å behandle soppinfeksjoner, som ketokonazol eller itrakonazol , eller legemidler som inneholder ritonavir (til behandling av HIV).

- dersom du noen gang har hatt synstap på grunn av problemer med blodtilførsel til en nerve i øyet, såkalt non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION).

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege før du bruker Revatio dersom du:
- har en sykdom som skyldes blokkering eller innsnevring av en vene i lungene, i stedet for blokkering eller innsnevring av en arterie.
- har et alvorlig hjerteproblem.
- har et problem med hjertekamrene (som pumper blod).
- har høyt blodtrykk i blodårene i lungene.
- har lavt blodtrykk ved hvile.
- mister store mengder kroppsvæsker (dehydrering), noe som kan inntreffe når du svetter mye eller ikke drikker nok væske. Dette kan skje dersom du er syk og har feber, kaster opp eller har diaré.
- dersom du har en sjelden arvelig øyesykdom (*retinitis pigmentosa)*.
- har unormale røde blodceller (sigdcelleanemi), blodkreft (leukemi), benmargskreft (multippelt myelom), eller hvilken som helst sykdom i eller deformitet av penis.
- har aktivt magesår eller har en blødningsforstyrrelse (som for eksempel hemofili) eller problemer med neseblødning.
- bruker legemidler mot erektil dysfunksjon (impotens).

Ved bruk til behandling av mannlig erektil dysfunksjon (ED) er følgende bivirkninger på synet rapportert ved bruk av PDE5-hemmere, inkludert sildenafil, med ukjent hyppighet: Delvis, plutselig, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av synet på ett eller begge øyne.
Dersom du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, **må du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart** (se også avsnitt 4).

Langvarige og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn etter inntak av sildenafil. Dersom en ereksjon vedvarer i mer enn 4 timer, **må du slutte å ta Revatio og oppsøke lege umiddelbart** (se også pkt. 4).

Spesielle hensyn til pasienter med nyre- eller leverproblemer
Fortell legen om du har nyre- eller leverproblemer, da det kan bli nødvendig med justering av dosen din.

Barn
Revatio skal ikke gis til barn under 1 år.

Andre legemidler og Revatio
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler:

- Legemidler som inneholder nitrater eller nitrogenoksiddonorer som amylnitritt (”poppers”). Disse legemidlene gis ofte for lindring av angina pectoris eller”brystsmerter” (se avsnitt 2. Hva du må vite før du bruker Revatio).
- Snakk med lege eller farmasøyt dersom du allerede bruker riociguat.
- Behandling for pulmonal hypertensjon (for eksempel bosentan, iloprost).
- Legemidler som inneholder Johannesurt (urtepreparat), rifampicin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital (brukes blant annet til å behandle epilepsi).
- Blodfortynnende legemidler (for eksempel warfarin), selv om disse ikke resulterte i noen bivirkning.
- Legemidler som inneholder erytromycin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika som brukes til behandling av visse bakterieinfeksjoner), sakinavir (til behandling av HIV), eller nefazodon (til behandling av depresjon), da det kan være nødvendig å justere dosen din.

- Behandling med alfablokker (for eksempel doksazosin) for høyt blodtrykk eller prostataproblemer, da kombinasjonen av disse to legemidlene kan gi symptomer på lavt blodtrykk (for eksempel svimmelhet, ørhet).
- Legemidler som inneholder sakubitril/valsartan, som brukes til behandling av hjertesvikt.

Inntak av Revatio sammen med mat og drikke
Du bør ikke drikke grapefruktjuice mens du blir behandlet med Revatio.

Graviditet og amming
Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Revatio skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke er strengt nødvendig.

Revatio skal ikke gis til kvinner som kan bli gravide dersom de ikke bruker sikker prevensjon.
Svært lave nivåer av Revatio passerer over i morsmelken din og forventes ikke å skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner
Revatio kan gi svimmelhet og påvirke synet. Du må derfor gjøre deg kjent med hvordan du reagerer på dette legemidlet før du kjører bil eller betjener maskiner.

Revatio inneholder sorbitol
Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder 250 mg sorbitol i hver ml ferdig tilberedt mikstur, suspensjon.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Dersom legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller dersom du har blitt diagnostisert med arvelig fruktoseintoleranse, en sjelden genetisk sykdom der pasienter ikke kan bryte ned fruktose, bør du kontakte legen din før du (eller barnet ditt) tar eller blir gitt dette legemidlet.

Revatio inneholder natriumbenzoat
Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder 1 mg natriumbenzoat i hver ml ferdig tilberedt mikstur. Natriumbenzoat kan føre til økte nivåer av et stoff kalt bilirubin. Høye nivåer av bilirubin kan føre til gulsott (gulfarging av hud og øyne) og kan også føre til hjerneskade (encefalopati) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Revatio inneholder natrium
Revatio 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon inneholder mindre enn 1 mmol natrium i hver ml ferdig tilberedt mikstur, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Revatio

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

For voksne er den anbefalte dosen 20 mg tre ganger daglig (tas med 6 til 8 timers mellomrom) tatt med eller uten mat.

Bruk hos barn og ungdom
For barn og ungdom mellom 1 år og 17 år, er den anbefalte dosen
enten 10 mg (1 ml mikstur) 3 ganger daglig for barn og ungdom som veier 20 kg eller mindre,
eller 20 mg (2 ml mikstur) 3 ganger daglig for barn og ungdom som veier mer enn 20 kg,
tatt med eller uten mat. Høyere doser skal ikke brukes til barn.

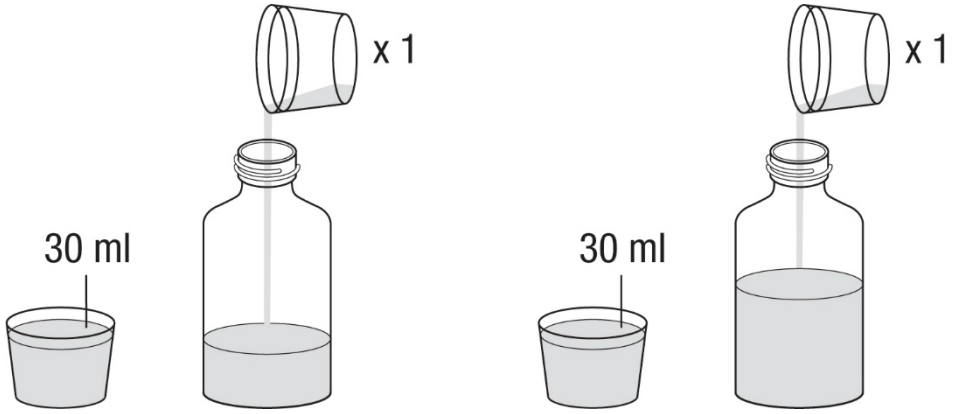
Ferdig tilberedt mikstur må ristes godt i minst 10 sekunder før bruk.

Instruksjoner for tilberedning av mikstur
Det anbefales at en farmasøyt tilbereder miksturen før den gis til deg.

Dersom miksturen er ferdig tilberedt, er den flytende. Dersom pulveret ikke er utblandet, skal du tilberede miksturen ved å følge instruksjonene nedenfor.

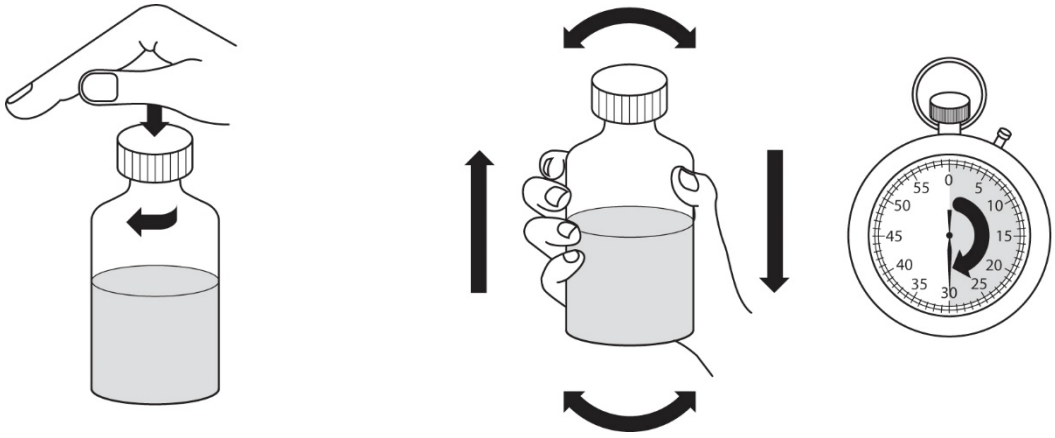
Merk: Et totalvolum på 90 ml (3×30 ml) vann skal brukes til å blande ut innholdet i flasken, uavhengig av dosen du skal ta.

1. Bank på flasken for å løsne pulveret.
2. Fjern korken.
3. Mål opp 30 ml vann ved å fylle målebegeret (som er inkludert i pakningen) opp til den markerte linjen. Tilsett vannet til flasken. Bruk begeret til å måle opp ytterligere 30 ml vann og tilsett dette til flasken (figur 1).



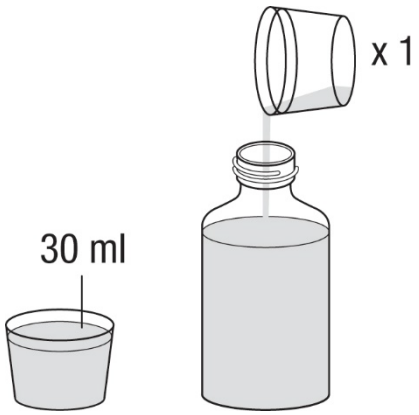
figur 1

4. Sett korken tilbake på flasken og rist kraftig i minimum 30 sekunder (figur 2).



figur 2

5. Fjern korken.
6. Bruk målebegeret til å måle opp ytterligere 30 ml vann, og tilsett vannet til flasken. Du skal alltid tilsette totalt 90 ml (3×30 ml) vann, uavhengig av dosen du skal ta (figur 3).



figur 3

7. Sett korken tilbake på flasken og rist kraftig i minimum 30 sekunder (figur 4).

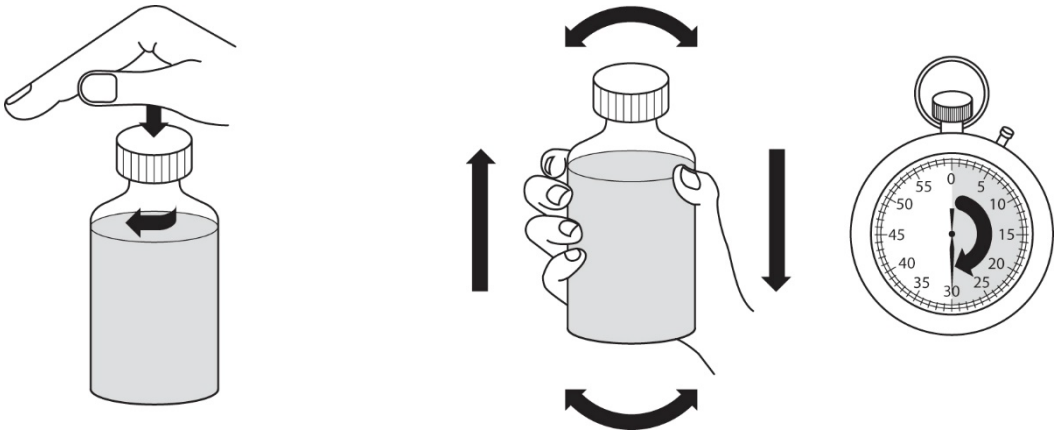
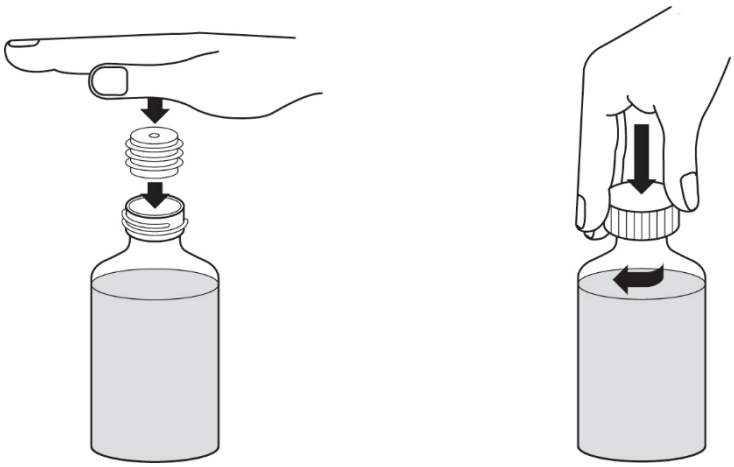


figure 4

8. Fjern korken.
9. Press flaskeadapteren inn i flaskehalsen (som vist i figur 5 nedenfor). Adapteren gjør det mulig å fylle doseringssprøyten med legemiddel fra flasken. Sett korken tilbake på flasken.



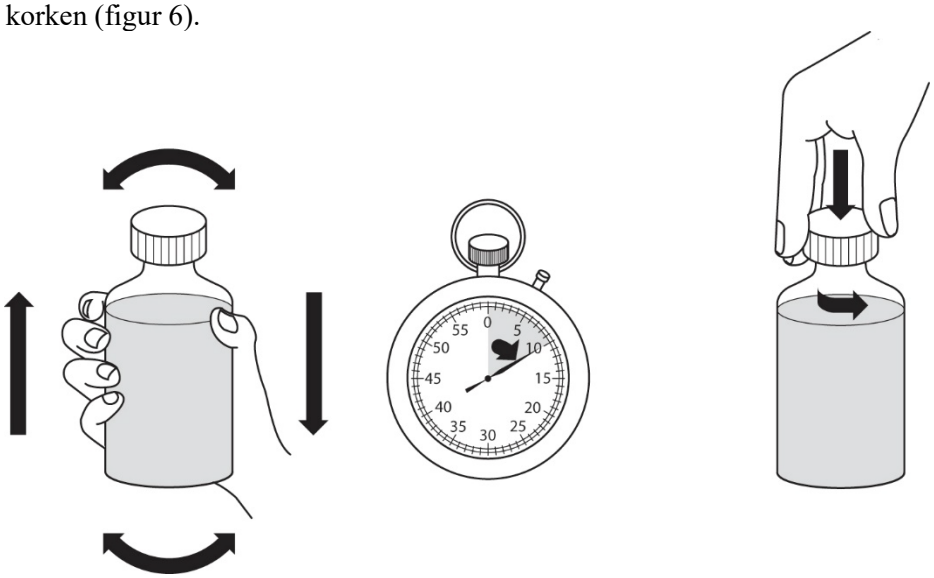
figur 5

10. Skriv utløpsdato for ferdig tilberedt mikstur på flaskens etikett (holdbarhet for ferdig tilberedt mikstur er 30 dager etter dato for tilberedning). Ubrukt mikstur skal kasseres eller leveres til apoteket etter denne datoen.

Bruksanvisning

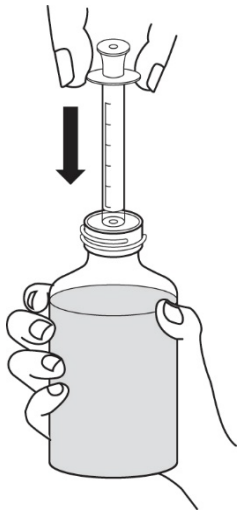
Farmasøyten kan vise deg hvordan du måler opp legemidlet ved bruk av doseringssprøyten som medfølger i pakningen. Når miksturen er ferdig tilberedt, skal den kun gis ved hjelp av doseringssprøyten som medfølger i hver pakning. Vennligst se instruksjonen nedenfor før du bruker miksturen.

1. Rist den lukkede flasken med ferdig tilberedt mikstur kraftig i minimum 10 sekunder før bruk. Fjern korken (figur 6).



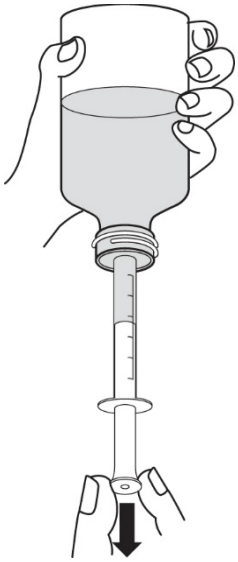
figur 6

2. Når flasken står oppreist, på en rett flate, skal du sette spissen på doseringssprøyten inn i adapteren (figur 7).



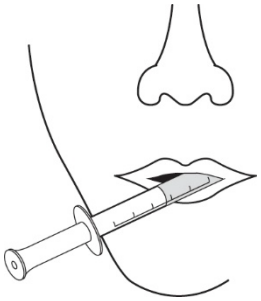
figur 7

3. Snu flasken opp ned mens du holder doseringssprøyten på plass. Trekk stempelet på sprøyten sakte tilbake til tallet som markerer din dose (1 ml mikstur gir 10 mg dose, 2 ml mikstur gir 20 mg dose). For å måle dosen nøyaktig skal øverste kant av sprøytestempelet være på linje med graderingsmerket på sprøyten som viser dosen du skal ha (figur 8).



figur 8

4. Hvis det oppstår store bobler skal du sakte presse stempelet tilbake i sprøyten. Dette vil føre legemidlet tilbake i flasken. Gjenta punkt 3.
5. Snu flasken tilbake i oppreist stilling mens doseringssprøyten fortsatt sitter i. Fjern doseringssprøyten fra flasken.
6. Stikk spissen av doseringssprøyten inn i munnen. Hold spissen på sprøyten mot innsiden av kinnet. Trykk SAKTE ned stempelet på doseringssprøyten. Sprut ikke ut legemidlet for raskt. Hvis legemidlet skal gis til et barn, skal barnet sitte eller holdes oppreist før legemidlet gis (figur 9).



figur 9

7. Sett korken tilbake på flasken, med adapteren fortsatt på plass. Vask doseringssprøyten som angitt nedenfor.

Vask og oppbevaring av doseringssprøyten

1. Sprøyten skal vaskes etter hver dose. Trekk stempelet ut av sprøyten og vask begge delene i vann.
2. Tørk de to delene. Sett stempelet tilbake i sprøyten. Oppbevar den på et rent og sikkert sted sammen med medisinen.

Dersom du tar for mye av Revatio
Du skal ikke ta mer medisin enn legen din anbefaler deg. Hvis du tar mer medisin enn det legen har forskrevet må du rådføre deg med legen din med én gang. Å ta mer Revatio enn du skal, kan øke risikoen for kjente bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Revatio
Hvis du glemmer å ta Revatio, må du ta en dose så fort du husker det. Fortsett deretter med å ta medisinen til vanlige tider. Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Revatio
Brå avslutning av behandling med Revatio kan føre til at symptomene dine forverres. Du skal ikke avbryte behandlingen med Revatio dersom ikke legen ber deg om det. Legen kan gi deg beskjed om at du skal redusere dosen over et par dager før du avslutter behandlingen helt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dersom du merker noen av følgende bivirkninger, skal du slutte å ta Revatio og kontakte lege umiddelbart (se også avsnitt 2):
- dersom du opplever plutselig reduksjon eller tap av synet (hyppighet er ikke kjent)
- dersom du har ereksjon som vedvarer uavbrutt i over 4 timer. Langvarige og noen ganger smertefulle ereksjoner er rapportert hos menn som har tatt sildenafil (hyppighet er ikke kjent).

Voksne
Svært vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) er hodepine, ansiktsrødme, fordøyelsesbesvær, diaré og smerter i armer og bein.

Vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer) inkluderte: betennelse under huden, influensaliknende symptomer, bihulebetennelse, reduksjon i antall røde blodceller (anemi), væskeretensjon, søvnproblemer, angst, migrene, skjelvinger, følelse av prikking og stikking i huden, brennende følelse, nedsatt følsomhet ved berøring, blødning i netthinnen, synsforstyrrelser, tåkesyn og følsomhet for lys, påvirkning av fargesynet, øyeirritasjon, blodskutte øyne/ røde øyne, svimmelhet, bronkitt, neseblødning, rennende nese, hoste, tett nese, magekatarr, mage- og tarmkatarr, halsbrann, hemoroider, oppblåst mage, munntørrhet, håravfall, rødhet i huden, nattesvette, muskelverk, ryggsmerte og økt kroppstemperatur.

Mindre vanlig rapporterte bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) inkluderte: redusert skarpsyn, dobbeltsyn, unormal følelse i øyet, blødning fra penis, tilstedeværelse av blod i sæd og/eller i urin, samt brystforstørrelse hos menn.

Utslett og plutselig nedsatt eller tap av hørsel og redusert blodtrykk har også vært rapportert med en ukjent hyppighet (hyppighet kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data).

Barn og ungdom
Følgende alvorlige, vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) er rapportert: lungebetennelse, hjertesvikt, høyresidig hjertesvikt, hjerterelatert sjokk, høyt blodtrykk i lungene, brystsmerter, besvimelse, luftveisinfeksjon, bronkitt, virusinfeksjon i mage og tarm, urinveisinfeksjon og karies (tannråte).

Følgende alvorlige, mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer) ble vurdert til å være behandlingsrelaterte; allergisk reaksjon (slik som hudutslett, hevelse i ansikt, lepper og tunge, hvesing, vanskeligheter med å puste eller svelge), kramper, uregelmessig hjerterytme, redusert hørsel, kortpustethet, betennelse i fordøyelseskanalen, hvesing pga. trange luftveier.

Svært vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer) var; hodepine, oppkast, halsbetennelse, feber, diaré, influensa og neseblødning

Vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer) var kvalme, større ereksjoner, lungebetennelse og rennende nese.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Revatio

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Pulver
Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Ferdig utblandet mikstur (mikstur, suspensjon)
Oppbevares ved høyst 30 ºC eller i kjøleskap ved 2 ºC til 8 ºC. Skal ikke fryses. Gjenværende mikstur skal kasseres 30 dager etter tilberedning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revatio
- Virkestoff er sildenafil (som sildenafilsitrat).
  Etter tilberedning inneholder hver ml mikstur 10 mg sildenafil (som sitrat)
  Én flaske med tilberedt mikstur (112 ml) inneholder 1,12 g sildenafil (som sitrat)

- Andre innholdsstoffer er: Pulver til mikstur, suspensjon: Sorbitol (E420) (se pkt. 2 «Revatio inneholder sorbitol»), vannfri sitronsyre, sukralose, natriumsitrat (E331) (se pkt. 2 «Revatio inneholder natrium»), xantangummi, titandioksid (E171), natriumbenzoat (E211) (se pkt. 2 «Revatio inneholder natriumbenzoat» og «Revatio inneholder natrium»), vannfri kolloidal silika. Druesmak: Maltodekstrin, druejuicekonsentrat, akasiagummi, ananasjuicekonsentrat, vannfri sitronsyre, naturlig smakstilsetning

Hvordan Revatio ser ut og innholdet i pakningen
Revatio leveres som et hvitt til gråhvitt pulver til mikstur, suspensjon, som gir en hvit mikstur med druesmak når den blandes ut med vann.
En 125 ml ugjennomskinnelig glassflaske (med polypropylen skrukork) inneholder 32,27 g pulver til mikstur, suspensjon.

Etter tilberedning inneholder flasken 112 ml mikstur, suspensjon, hvorav 90 ml er ment for dosering og administrasjon.

Pakningsstørrelse: 1 flaske

Hver pakning inneholder også et polypropylen målebeger (gradert for å måle opp 30 ml), en polypropylen doseringssprøyte (3 ml) med high-density polyethylene (HDPE) stempel, samt en low-density polyethylene (LDPE) adapter til å sette på flasken.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Nederland.

Tilvirker:
Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

eller

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Ungarn.

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: +34 900 102 712

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 52051288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: (+356) 21 220 174

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Mylan Österreich GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

France
Viatris Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.